



Nintedanib nella terapia della fibrosi polmonare idiopatica in Italia	3
Aspetti epidemiologici e impatto clinico della IPF	5
Impatto economico della IPF	9
Impatto sociale e gestione dei pazienti con IPF	13
Ruolo di nintedanib nella terapia della IPF	15
Accesso alla terapia per la IPF	25
Analisi economica di nintedanib nei pazienti con IPF in Italia	29
Bibliografia	37

Il presente supplemento è stato sottoposto a processo di peer review



EDITOR-IN-CHIEF

Mario Eandi. Torino, Italy

ADVISORY BOARD

Sarah Acaster. Oxford, UK

Nicola Braggio. Delaware, USA

Thomas Davidson. Linköping, Sweden

Wilson Follador. Sao Paulo, Brazil

Brian Godman. Glasgow, UK

J-Matthias Graf von der Schulenburg.
Hanover, Germany

Anke-Peggy Holtorf. Basel, Switzerland

Mihajlo Jakovljevic. Kragujevac, Serbia

Edward Kim. New Jersey, USA

Güvenç Kockaya. Ankara, Turkey

Carlo Lucioni. Milano, Italy

Lorenzo G. Mantovani. Milano, Italy

Mark JC Nuijten. Amsterdam, The Netherlands

Ewa Orlewska. Kielce, Poland

Lorenzo Pradelli. Torino, Italy

Steven Simoens. Leuven, Belgium

Giuseppe Turchetti. Pisa, Italy

Xin Xu. Georgia, USA

Richard J. Willke. New York, USA

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways (ISSN 1721-6915 [print]; ISSN 2240-256X [online]) is published by:

SEEd Medical Publishers S.r.l.

Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy

Tel +39-011.566.02.58

info@edizioniseed.it

www.edizioniseed.it

EDITORIAL COORDINATORS

Ombretta Bandi

o.band@edizioniseed.it

AIMS AND SCOPE

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways publishes original researches and reviews in pharmaco-economics and health economics. The aim is to provide contents of the highest quality, authority and accessibility. Content is subject to peer-review and

is editorially independent. Authors are asked to state any professional and financial situations that might be perceived as causing a conflict of interest with respect to integrity of content. We welcome suggestions, ideas and submission of manuscripts. For more information on submitting a manuscript, please see the website <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

COPYRIGHT AND PERMISSION

Materials in the *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* are covered by copyright. Permission to photocopy must be secured in writing from: Redazione *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy; email: info@edizioniseed.it

© SEEd S.r.l. – Torino, Italy

Registrazione del Tribunale di Torino:

n. 5436 del 13/10/2000

N. iscrizione ROC: 16323

Published in April 2017

Printed in April 2017 on acid-free paper by

La Grafica Nuova, Torino

DISCLAIMER

Although every effort is made by the publisher and the editorial staff to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publisher and the editorial staff accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised to check accurately these data with the drug manufacturer's own published literature.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

May be accessed electronically on:

<http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>

Nintedanib nella terapia della fibrosi polmonare idiopatica in Italia

Nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Italy

Andrea Belisari¹, Daria Bettoni², Paolo Angelo Cortesi³, Lucia Sara D'Angiolella³, Lorenzo Giovanni Mantovani³, Gerardo Miceli Sopo⁴, Marino Nonis⁵

¹ Fondazione Charta, Milano

² Farmacia A.O. Spedali Civili di Brescia

³ CESP, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

⁴ UOC Farmacia Ospedaliera, ASL ROMA 2, Roma

⁵ Direzione Strategica Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

ABSTRACT

To date, there are few therapeutic answers for Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and only two pharmacological treatments have a marketing authorization for this disease. Recently nintedanib (Ofev[®]) has been authorized as a new therapeutic option and its economic profile has been evaluated by international Health Technology Assessment (HTA) bodies. IPF has important implications for everyday life of patients and their carers, negatively influencing their quality of life and bringing heavy economic burden to the NHS and to the entire society. It is therefore important to consider these aspects for the Italian environment and to perform a pharmacoeconomic evaluation to define the efficiency of nintedanib in IPF by means of a Cost-Utility Analysis (CUA). As IPF is a chronic and progressive disease, a lifetime Markov model has been therefore developed with health states describing the patient's condition as a combination of lung function and exacerbation history. The cohort entered in the model at different Forced Vital Capacity (FVC%) predicted health states, without exacerbation. The Clinical data used to perform this CUA were derived from clinical trials and the relative efficacy of nintedanib versus the comparator (pirfenidone) was then obtained from a Network Meta-Analysis (NMA) combining data reported in each primary study (INPULSIS 1-2 and TOMORROW trials for nintedanib, and CAPACITY and ASCEND trials for pirfenidone, respectively). At base-case, treatment with nintedanib resulted in a slightly lower estimated total cost vs pirfenidone, better safety profile and lower risk of acute exacerbations with an advantage in Quality Adjusted Life years (QALYs) gained. These results were confirmed by the sensitivity analysis. Although nintedanib appears to be a valuable option for the NHS to treat IPF patients, future data evidence, as long-term or real-life data, will help to confirm these results.

Keywords

Nintedanib; Idiopathic pulmonary fibrosis; Health Technology Assessment; Cost-Utility Analysis

Corresponding author

Andrea Belisari
abelisari@hotmail.com

Disclosure

Il supporto economico incondizionato alla realizzazione dello studio è stato fornito da Boehringer Ingelheim Italia



Aspetti epidemiologici e impatto clinico della IPF

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una patologia polmonare rara, cronica, progressiva e fatale, il cui decorso è caratterizzato da una irreversibile perdita della funzionalità polmonare ed il suo trattamento si focalizza sul rallentamento della progressione di malattia. Tra i farmaci disponibili, oltre a pirfenidone (Esbriet®), recentemente nintedanib (Ofev®) è stato autorizzato da EMA all'impiego nel trattamento della IPF indipendentemente dal grado di severità della patologia. Il presente documento si pone come obiettivo la revisione degli aspetti epidemiologici, clinici e sociali della IPF e, a partire dalle evidenze disponibili nei trial clinici randomizzati, la valutazione del profilo economico di nintedanib nel contesto di cura italiano.

EPIDEMIOLOGIA DELLA IPF

La IPF è una condizione morbosa considerata rara ed orfana. I dati sull'incidenza e la prevalenza della IPF sono scarsi e le stime effettuate nei diversi Stati differiscono anche a causa delle diverse definizioni e metodologie applicate [1], rendendo il confronto molto difficile. Ne deriva che la reale prevalenza ed incidenza dell'IPF non può essere stabilita con certezza [2]. Alcune recenti revisioni della letteratura [3,4] hanno evidenziato i diversi punti di forza e debolezza dei vari studi, del loro disegno e le principali problematiche che possono emergere, quando vengono effettuati dei confronti tra i differenti studi, rendendo pertanto difficile o impossibile giungere ad incidenze e prevalenze globali e stimare la mortalità attraverso metanalisi.

L'incidenza più bassa è stata trovata in Asia, seguita dall'Europa (UE) e gli Stati Uniti (US) [2,5]. L'incidenza stimata a Taiwan varia tra 1,2 e 1,4 casi per 100.000 abitanti, tra 0,22 e 7,4 in Europa e tra 6,8 e 16,3 negli Stati Uniti. Un trend simile è stato osservato anche per la prevalenza, con il tasso più basso in Asia, seguita da Europa e Stati Uniti [2,5,6]. Sia gli studi statunitensi che europei concordano sulla maggiore incidenza di IPF negli uomini rispetto alle donne e testimoniano un aumento della prevalenza e dell'incidenza nelle fasce di età superiori ai 65 anni, con un picco intorno ai 75 anni [7].

Recentemente sono stati pubblicati i primi dati epidemiologici italiani relativi alla IPF. Utilizzando il database amministrativo ospedaliero della Regione Lazio, è stata esaminata la popolazione adulta nel periodo dal 2005 al 2009, la prevalenza rilevata è di 31,6 casi per 100.000 persone-anno e un'incidenza di 9,3 casi per 100.000 persone-anno [8] equivalenti a circa 15.500 pazienti prevalenti e 4.500 pazienti incidenti nella popolazione italiana adulta.

Un ulteriore studio, più recente, ha investigato l'epidemiologia dell'IPF nella intera Regione Lombardia (10 milioni di abitanti) nel periodo 2005-2010, stimando una prevalenza annuale media di 22,4 ed un'incidenza media annuale di 3,7 casi per 100.000 persone-anno [9].

Le diversità dei criteri diagnostici utilizzati per definire i casi di IPF nelle diverse popolazioni studiate, del tempo di osservazione e delle diversità geografiche potrebbero rendere difficile il confronto tra i risultati degli studi pubblicati. Le variazioni nel tempo dell'incidenza e della prevalenza potrebbero indurre a pensare ad un possibile aumento degli individui con diagnosi di IPF se non adeguatamente trattati.

ASPETTI CLINICI DELLA IPF

La IPF è una condizione profondamente debilitante [10], con una gravità spesso sottostimata [11,12]. La IPF rimane una patologia a prognosi infausta [13], con una sopravvivenza mediana di circa 2-3 anni dalla diagnosi [6,14,15] ed una sopravvivenza a 5 anni del 20-40% [16]. Tale prognosi sfavorevole può essere correlabile al ritardo nella diagnosi e alla bassa disponibilità di terapie specifiche [5].

Una proporzione di pazienti con IPF compresa tra il 40% e il 70% dei pazienti affetti muore a causa della progressione [5,17]. Le riacutizzazioni acute della IPF, il motivo più frequente di rapido deterioramento [14], inducono un repentino declino della funzionalità polmonare e contribuiscono all'insorgenza dell'insufficienza respiratoria, una delle principali cause di mortalità [6,18].

Il quadro complessivo che ne deriva è peggiore di molti tipi di cancro, incluso il linfoma,

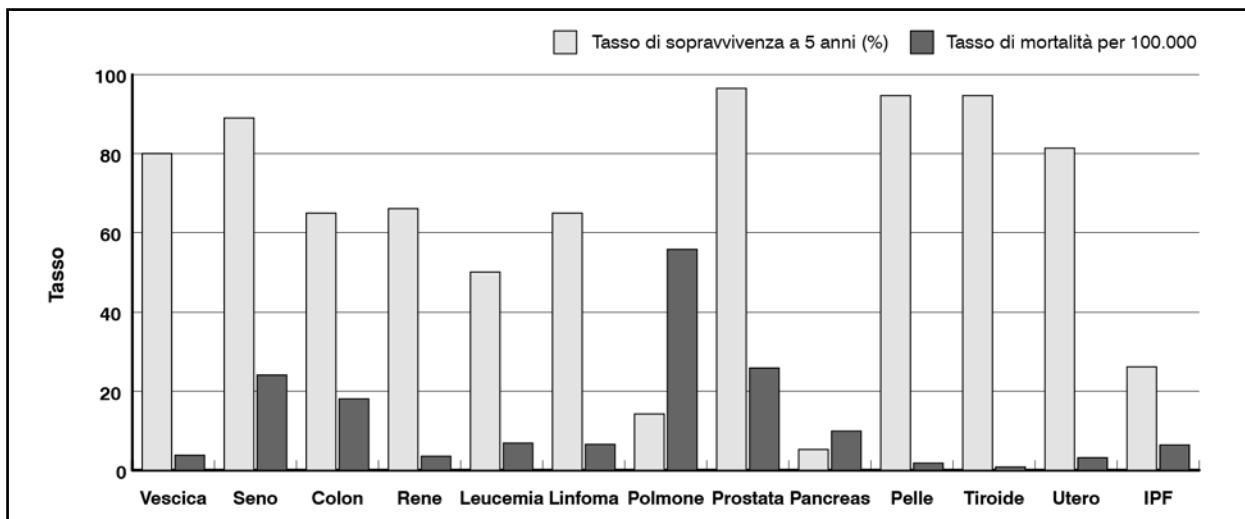


Figura 1. IPF e diversi tipi di cancro: sopravvivenza a 5 anni e tasso di mortalità. Modificata da [11]

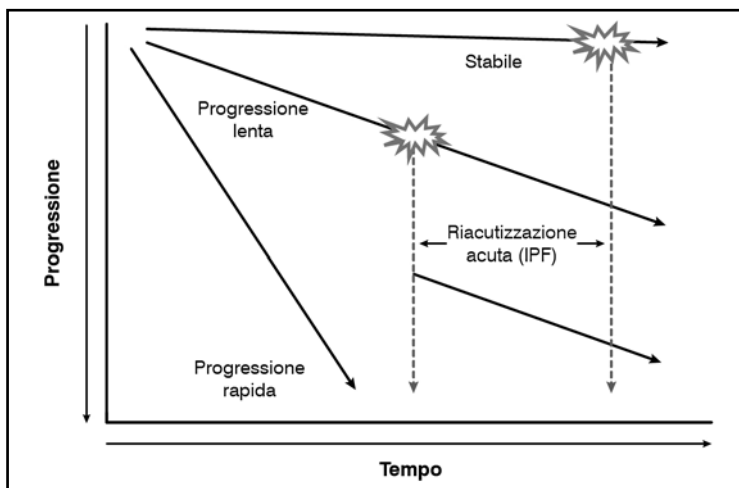


Figura 2. Storia naturale dell'IPF. Modificata da [6]

la leucemia o i tumori solidi [11,12,19,20] (Figura 1).

La storia naturale della IPF (Figura 2), benché difficile da prevedere, è stata descritta come un progressivo declino, soggettivo ed oggettivo, della funzionalità polmonare, così grave da poter comportare la morte per insufficienza respiratoria o complicanze [6]. I sintomi precedono la diagnosi mediamente di 1 o 2 anni e le evidenze radiografiche della malattia possono anche anticipare i sintomi, suggerendo l'esistenza di periodi subclinici della malattia non ben caratterizzabili [15]. La progressione dalla fase asintomatica dell'IPF a quella sintomatica può comportare anche molti anni. La maggior parte dei pazienti è soggetta ad un lento, ma costante, peggioramento della malattia, con alcuni soggetti che rimangono stabili, mentre altri che progrediscono rapidamente. A seguito di una fase di declino alcuni pazienti possono stabilizzarsi, ma raramente è riscontrabile un miglioramento della funzionalità polmonare [21].

Le riacutizzazioni acute

Alcuni pazienti sperimentano episodi acuti di rapido deterioramento respiratorio, accompagnati da ipossiemia e dalla comparsa di nuovi infiltrati radiografici. In assenza di infezioni, insufficienza cardiaca, embolia polmonare o altre cause identificabili, questi deterioramenti acuti vengono denominati riacutizzazioni acute di IPF [14]. Dati recenti suggeriscono che le riacutizzazioni acute si verificano, su base annua, in circa il 5-10% dei pazienti con diagnosi di IPF [6]. Le riacutizzazioni acute della IPF hanno una grande rilevanza clinica, in quanto i pazienti che ne soffrono hanno una prognosi più sfavorevole [15,22,23]. Infatti:

- la mortalità ospedaliera, dopo una riacutizzazione di IPF, può superare il 50% [20];
- il tasso di mortalità, dopo un episodio di riacutizzazione di IPF, è del 59,5% ad 1 mese ed è del 67,1% a 3 mesi, come evidenziato in un'analisi di dati aggregati pubblicati tra il 1980 e il 2006 [13];
- per i pazienti con IPF le riacutizzazioni acute sono una delle maggiori cause di mortalità e morbilità.

Comorbidità

Le comorbidità più frequenti ed importanti associate ad IPF sono: il reflusso gastro-esofageo (RGE), le malattie cardiovascolari, il cancro del polmone, la depressione, i disturbi respiratori del sonno, il sottopeso, il diabete, l'ipertensione polmonare e l'enfisema [24,25].

Le conseguenze di ognuna di queste comorbidità sulla storia e la prognosi dell'IPF non sono ancora del tutto chiarite, ma l'ipertensione polmonare, il cancro del polmone, oltre all'enfisema combinato alla IPF (Sindrome

CPFE) hanno un documentato impatto negativo sulla sopravvivenza [26,27]. Il rischio relativo di un paziente con IPF di sviluppare un cancro del polmone, rispetto alla popolazione generale, è di 7,31 [28] e tale rischio risulta maggiore nei maschi fumatori. La prevalenza del cancro del polmone in vari registri nazionali di IPF varia dal 4,4 al 9,8% ed aumenta con l'anzianità di malattia, fino al 54,7% nei soggetti con 10 anni di storia di malattia fibrosante [28-33].

La presenza di depressione è stata osservata nel 23% dei pazienti con IPF [34], con una stretta correlazione alla gravità della dispnea, entrambi importanti fattori causali di ridotta qualità di vita nei pazienti con IPF.

Un Body Mass Index (BMI) < 18,5 è associato ad un'augmentata mortalità, mentre un alto BMI alla diagnosi di IPF è correlato ad una migliore sopravvivenza [35,36].

Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con IPF hanno un maggior rischio di sviluppare malattia cardiovascolare acuta e tromboembolismo polmonare, rispetto alla popolazione generale o a quella con altre malattie respiratorie (stato protrombotico quattro volte superiore alla popolazione di controllo e rischio di morte tre volte superiore) [29,30].

Il diabete mellito è una frequente comorbidità dell'IPF e recentemente è stato indicato come un fattore di rischio indipendente [37]. La correzione dei disturbi ostruttivi del sonno potrebbe avere un effetto benefico sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita, dato che vari studi hanno dimostrato frammentazione del sonno, riduzione delle fasi REM, episodi di desaturazione e numerosi risvegli, nonché un alto indice di apnea/ipopnea. Inoltre, la bassa qualità di vita dei pazienti con IPF correla anche con gli score di qualità del loro sonno [38-40].

La prevalenza del RGE nella IPF varia tra 66-87% [41,42] e più di un terzo dei pazienti con reflusso documentato è asintomatico. Il RGE è associato sia alle riacutizzazioni acute, che alla mortalità [43] e sembra essere coinvolto sia nell'induzione dell'IPF, che nella sua progressione. Un trattamento appropriato del RGE è comunque giustificabile [44], poiché è stato dimostrato che l'utilizzo di farmaci anti-RGE è un fattore indipendente predittivo della maggiore sopravvivenza nei pazienti con IPF [45,46].

La dispnea al baseline, l'enfisema e l'ipertensione polmonare sono spesso considerate tra i più rilevanti predittori di outcome clinici nella IPF [6]. La prevalenza di enfisema alla diagnosi oscilla tra il 30% e il 47% e questi pazienti sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a quelli che hanno solo IPF. La prognosi è certamente peggiore se

si associa anche ipertensione polmonare [24,47-51].

Dati disponibili di prevalenza di Ipertensione Polmonare Precapillare (PH) in corso di IPF variano dal 31% all'85% [26,52-56]. L'ecocardiografia è la metodica di prima scelta nello screening di PH, anche se nei pazienti con IPF è risultata poco affidabile. Il cateterismo cardiaco destro è necessario per confermare la diagnosi di PH nella IPF. La PH si sviluppa in genere nei pazienti con IPF avanzata, come avviene anche in altre malattie respiratorie croniche; tuttavia, in un sottogruppo di pazienti, la PH può essere presente anche nelle fasi iniziali. Lo sviluppo di PH nei soggetti affetti da IPF comporta una prognosi peggiore, specie se associata ad enfisema polmonare. Al momento non vi è indicazione al trattamento dei pazienti IPF con farmaci specifici per PH, poiché i trial clinici che ne hanno testato l'utilizzo non hanno mostrato benefici statisticamente significativi.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA IPF

In passato la scelta della terapia per i pazienti affetti da IPF veniva effettuata su basi prettamente empiriche e le evidenze emerse dai più recenti trial clinici hanno completamente modificato l'approccio farmacologico a questa patologia.

Nel 2011 sono state pubblicate le linee guida internazionali *evidence-based*, focalizzate sulla diagnosi e gestione della IPF dell'*American Thoracic Society* (ATS), dell'*European Respiratory Society* (ERS) e della *Japanese Respiratory Society* (JRS) e della *Latin American Thoracic Association* (ALAT) [6], successivamente aggiornate nel 2015 [57]. Sempre nel 2015 è stato pubblicato anche il Documento congiunto dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SI-MeR) sulla IPF [33].

Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida [57] i farmaci storicamente utilizzati nel trattamento della IPF, come la triplice terapia (prednisone, azatioprina ed acetilcisteina) e il warfarin, sono fortemente controindicati, poiché recenti studi hanno evidenziato un aumento della mortalità nei pazienti che assumevano queste terapie, rispetto al placebo [14,15,58,59]. Recentemente sono state pubblicate ulteriori evidenze che hanno dimostrato anche per acetilcisteina (NAC) [60] in mono-terapia la mancanza di efficacia a discapito di un peggiore profilo di tollerabilità, rispetto a placebo (Tabella I). Come risultato, attualmente, oltre a nintedanib, l'unica tera-

Farmaco	Linee Guida 2015	Linee Guida 2011
Raccomandazioni nuove e revisionate		
Anticoagulante (warfarin)	Forti raccomandazioni contro l'uso ¹	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ³
Combinazione: prednisone + azatioprina + N-acetilcisteina	Forti raccomandazioni contro l'uso ²	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ²
Antagonista selettivo del recettore dell'endotelina (ambrisentan)	Forti raccomandazioni contro l'uso ²	Non assegnato
Imatinib, inibitore della tirosin-chinasi (un target)	Forti raccomandazioni contro l'uso ¹	Non assegnato
Nintedanib, inibitore della tirosin-chinasi (multi-target)	Raccomandazioni condizionali per l'uso ¹	Non assegnato
Pirfenidone	Raccomandazioni condizionali per l'uso ¹	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ²
Antagonisti duali del recettore dell'endotelina (mecicentan, bosentan)	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ²	Forti raccomandazioni contro l'uso ¹
Inibitore-5-fosfodiesterasi (sildenafil)	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ¹	Non assegnato
Raccomandazioni immutate		
Terapia anti-acido	Raccomandazioni condizionali per l'uso ³	Raccomandazioni condizionali per l'uso ³
Monoterapia con N-acetilcisteina	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ²	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ²
Terapia per ipertensione antipolmonare per FPI, associata ad ipertensione polmonare	Rivalutazione della precedente raccomandazione rinviata	Raccomandazioni condizionali contro l'uso ³
Trapianto polmonare: singolo vs bilaterale	Formulazione di raccomandazione rinviata per trapianto singolo vs bilaterale	Non assegnato

Tabella I. Confronto delle raccomandazioni riportate dalle linee guida 2011 vs 2015. Modificata da [6,57]

¹ Grado di confidenza moderato sull'effetto stimato (+ + + -)

² Grado di confidenza basso sull'effetto stimato (+ + - -)

³ Grado di confidenza molto basso sull'effetto stimato (+ - - -)

pia approvata per il trattamento dei pazienti con IPF lieve e moderata è pirfenidone.

Le prime evidenze disponibili sul pirfenidone sono due piccoli RCT di confronto con placebo condotti in Giappone su pazienti con IPF di grado lieve e moderato [61,62], uno dei quali con significativi problemi metodologici, tra cui un arruolamento altamente selettivo.

Il trial CAPACITY del 2011 [63] era costituito da due studi di fase III: lo studio 004 (435 pazienti), randomizzato a uno dei tre trattamenti (pirfenidone alta dose – 2,403 mg/d, bassa dose – 1,197 mg/d e placebo), e lo studio 006 (344 pazienti), randomizzato a due trattamenti (pirfenidone alta dose – 2,403 mg/d e placebo). Nello studio 004, pirfenidone

ne ha mostrato una riduzione nel declino della Capacità Vitale Forzata (FVC) durante il periodo di trattamento di 72 settimane, mentre lo studio 006 non ha evidenziato beneficio nello stesso outcome, durante lo stesso periodo di osservazione [63].

I pazienti che in entrambi gli studi avevano ricevuto pirfenidone ad alta dose riportavano aumentati tassi di nausea, dispepsia, vomito, anoressia, fotosensibilità e rash in confronto al placebo. In una prima valutazione, l'FDA americana ha respinto l'approvazione del prodotto in base al fallimento dello studio 006 nel raggiungimento dell'endpoint primario.

Come conseguenza è stato condotto un nuovo studio di Fase III (ASCEND) al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di pirfenidone verso placebo nei pazienti con IPF. Lo studio ASCEND ha randomizzato 555 pazienti al trattamento con pirfenidone ad alta dose (2,403 mg/d) o con placebo [64]. Diversamente dagli studi CAPACITY [63], questo studio aveva criteri di selezione più stringenti. Dei 1.562 pazienti selezionati, 1.007 sono stati esclusi in base a questi criteri di esclusione predefiniti. Pirfenidone ha significativamente ridotto la proporzione di pazienti con un declino della FVC superiore al 10% durante le 52 settimane di follow-up. Il trattamento ha inoltre incrementato la distanza percorsa al test del cammino e la sopravvivenza libera da progressione, in confronto al placebo. La mortalità o il punteggio della dispnea non erano differenti tra i due gruppi di confronto. Analogamente agli studi precedenti, i pazienti con pirfenidone hanno riportato un maggior numero di eventi avversi correlati al trattamento.

Il protocollo ASCEND prevedeva inoltre, come analisi pre-specificata dello studio, la valutazione della mortalità nell'intera coorte dei pazienti trattati negli studi ASCEND, CAPACITY 004 e CAPACITY 006 (1.247 pazienti, in totale). Una *pooled analysis* pre-specificata ha riportato, rispetto al placebo, una riduzione della mortalità ad un anno del 48% per qualunque causa (HR = 0,52; IC95% = 0,31-0,87; p = 0,01) e del 68% per IPF (HR = 0,32; IC95% = 0,14-0,76; p = 0,006) [27]. A seguito dell'analisi cumulata, EMA ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio.

I risultati sulla qualità di vita sono riportati in modo sporadico dai diversi trial su pirfenidone e, dati i differenti criteri di inclusione utilizzati negli studi registrativi, essi non possono necessariamente essere generalizzati ai pazienti con IPF di grado più grave in base ai test di funzionalità polmonare o per i pazienti con importanti comorbidità.

Impatto economico della IPF

Nonostante la IPF sia una malattia epidemiologicamente rara, è una patologia alla quale risulta associato un notevole onere economico che non solo è in continua crescita, ma è destinato ad aumentare ulteriormente nei prossimi decenni. Questo fatto è una conseguenza della maggiore frequenza e durata dei ricoveri ospedalieri associati, delle numerose visite ambulatoriali ma probabilmente anche a un' aumentata conoscenza della malattia e dei casi diagnosticati, in concomitanza ad un incremento dell'età media della popolazione in molti Paesi.

I pazienti con IPF, rispetto ai pazienti senza IPF, sono infatti associabili ad un incremento dell'utilizzo di risorse sanitarie e generano importanti costi, sia prima che dopo la diagnosi. Il tasso di ricovero, le giornate di degenza e le visite ambulatoriali per tutte le cause nei pazienti con IPF sono circa due volte più elevati, rispetto a quelli della popolazione generale della stessa età [65].

In 12 mesi, il 30% dei pazienti con IPF richiede almeno una visita in emergenza ed il 19,8% viene ricoverato. I costi non sanitari possono raggiungere quasi il 90% della spesa totale per cause respiratorie [66]. I costi indiretti associati ad IPF assumono dimensioni ragguardevoli, poiché i pazienti con IPF sono tendenzialmente senza lavoro o raggiungono la pensione prima dei soggetti senza IPF della stessa età [67].

Recentemente, Collard e colleghi [68] hanno eseguito una ricerca condotta su dieci anni di osservazione, per confrontare l'utilizzo di risorse sanitarie ed i costi tra i pazienti con e senza IPF, ed anche prima (pre-indice) e dopo (post-indice) la prima diagnosi (data indice). Lo studio è stato condotto su un totale di 7.855 pazienti con IPF (associati a 38.856 soggetti nel gruppo di controllo) e ha evidenziato un aumento della prevalenza di comorbidità pre-indice nettamente superiore nei soggetti con IPF (Figura 3), confermando che la presenza di comorbidità è un driver importante per

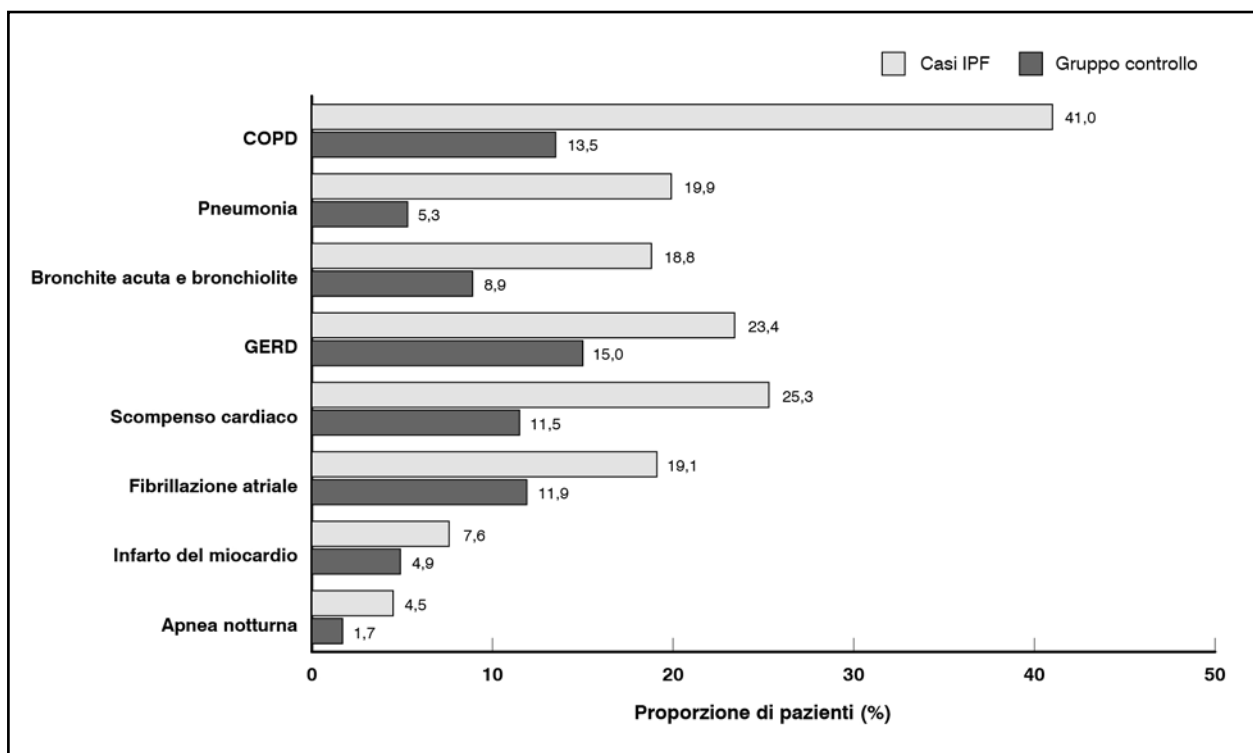


Figura 3. Comorbidità pre-indice nei pazienti con IPF e nel gruppo controllo. Modificata da [68]

COPD = broncopneumopatia cronico ostruttiva; GERD = reflusso gastroesofageo

l'aumento delle risorse sanitarie assorbite e per i costi associati ad una diagnosi di IPF. Rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, durante il periodo pre-indice, i pazienti con IPF avevano un rischio di ospedalizzazione dell'82% più alto (28,8% vs 15,8%) e hanno riportato un incremento dei costi sanitari totali pari al 72% (\$ 10.124 vs \$ 5.888) (Figura 4 e Figura 5) [68]. Durante il periodo post-indice, i pazienti con IPF avevano un aumento del rischio di ospedalizzazione (48,7 vs 20,8%) e delle visite di pronto soccorso (39,6 vs 17,5%) e costi sanitari totali del 134% più elevati (\$ 20.887 vs \$ 8.932), rispetto ai controlli [68]. Nei pazienti con IPF, i costi attribuibili alle procedure effettuate durante

il ricovero rappresentavano la metà dei costi sanitari totali e raddoppiavano nel periodo post-indice, a conferma della prognosi sfavorevole e del fatto che molti pazienti con IPF soffrono di eventi respiratori acuti.

Anche il numero dei ricoveri ospedalieri gioca un ruolo importante nella dinamica di crescita dei costi assistenziali per i pazienti con IPF. Nel Regno Unito, ad esempio, i ricoveri ospedalieri dei pazienti con IPF tra il 1998 e il 2010 sono aumentati di circa il 5% l'anno, passando da 5.524 ricoveri nel 1998 a 9.525 nel 2010 [69], in linea con la crescente incidenza di diagnosi di IPF [70]. Il crescente numero dei ricoveri ospedalieri si traduce in un aumento dei costi per l'assistenza ospedaliera che, a loro

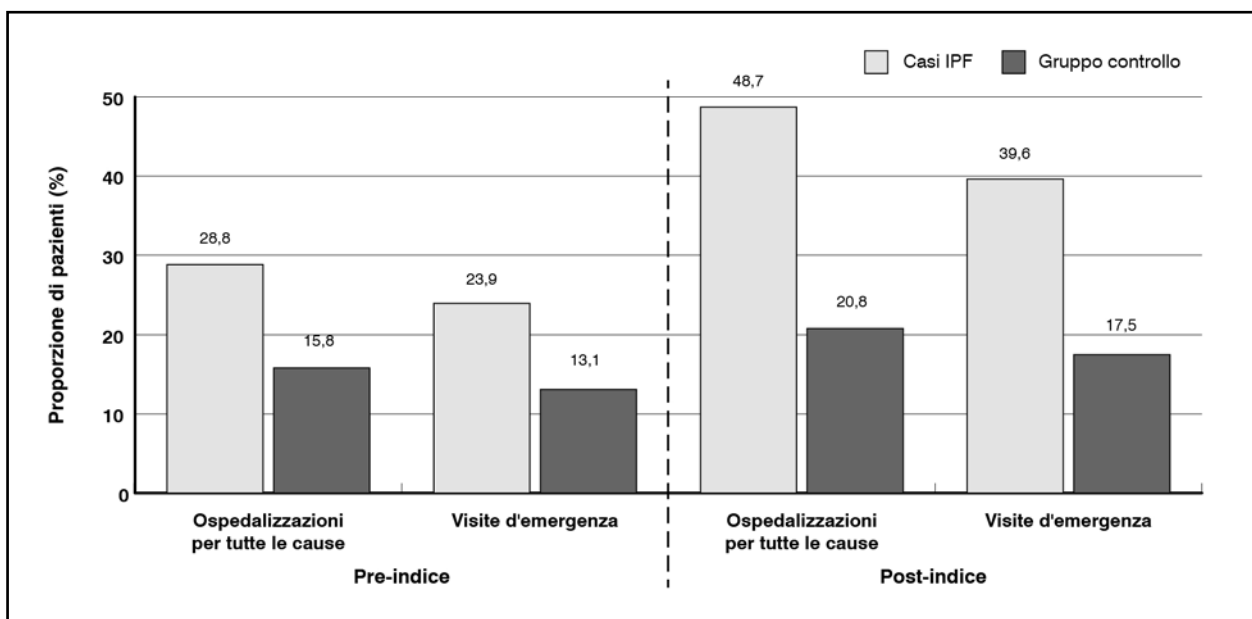


Figura 4. Utilizzo annuo delle risorse sanitarie pre e post-indice. Modificata da [68]

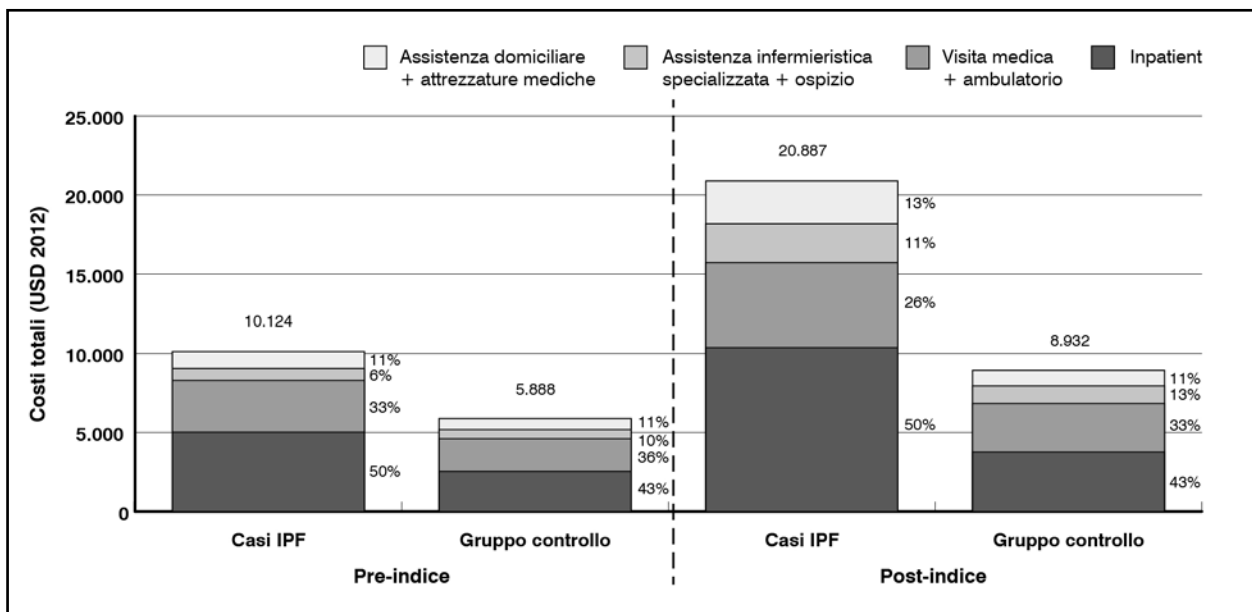


Figura 5. Costi totali pre e post-indice. Modificata da [68]

volta, hanno un impatto significativo sull'utilizzo complessivo delle risorse sanitarie [69]. La cura quotidiana dei pazienti con IPF comporta costi notevoli che riguardano principalmente la terapia con ossigeno, le procedure diagnostiche e le procedure ospedaliere ed extra-ospedaliere [67]. Nel Regno Unito ci si attende che la spesa totale delle ospedalizzazioni per IPF sia

destinata ad aumentare di oltre il 25%, tra il 2010 e il 2020 e nonostante una riduzione della durata della degenza (passando nel periodo 1993-2008, da 8 a 6 giorni), i costi di ospedalizzazione per IPF negli Stati Uniti sono aumentati di quasi quattro volte dal 1993 al 2008, con un raddoppio tra il 2007 e il 2008, raggiungendo 1,5 miliardi di dollari [69].

Impatto sociale e gestione dei pazienti con IPF

L'impatto negativo della IPF sulla vita dei pazienti e dei loro familiari e caregiver, oltre che per la prognosi grave, è rilevante per altre molteplici ragioni. In primo luogo vi è il processo che porta alla diagnosi di IPF, spesso difficile, molto lungo e frustrante (numeroso visite, diagnosi iniziali errate, ecc.). Ciò è dovuto talora a difficoltà oggettive, ma molto più spesso alla scarsa conoscenza della malattia da parte della comunità medica, inclusi molti specialisti del settore assistenziale coinvolto (radiologi, pneumologi).

Secondariamente, la IPF è oggi gestita a livello clinico da specialisti pneumologi con esperienza di altre malattie croniche invalidanti (ad es. la BPCO), ma caratterizzate da un decorso più lento e prevedibile. La gravità e l'imprevedibilità della IPF, insieme al rapido succedersi di novità terapeutiche, ha portato alla necessità, per l'equipe che gestisce questi pazienti, di confrontarsi con tematiche nuove e non ancora ben codificate come in oncologia. Questa necessità è particolarmente sentita nel *counseling* al momento della diagnosi e delle varie scelte che cadenzano il decorso della malattia (trapianto, terapie con nuovi farmaci, cure palliative, problematiche psicologiche e sociali ecc.) [71].

Un ulteriore aspetto da considerare riguarda il fatto che l'accesso alle cure ed ai centri specializzati è estremamente variabile, sia nei vari paesi europei, che nell'ambito italiano. Il costo dei farmaci, la ineguale distribuzione geografica dei centri, le diverse legislazioni regionali e nazionali fanno sì che un paziente con IPF abbia un percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale variabile e dipendente dalla propria nazionalità e residenza. Anche la frequente mancanza di informazioni dettagliate sulla malattia e sulle cure, esercita poi un impatto negativo rilevante. Il supporto psicologico e la possibilità di condividere le proprie aspettative con quelle di altri pazienti e caregiver sono molto spesso disattese.

Tra gli aspetti che inducono un peggioramento della qualità di vita dei pazienti con IPF e accrescono l'isolamento e le difficoltà in cui versano anche le loro famiglie [72], giocano un ruolo di primo piano l'assenza di una dinamica integrata tra i vari aspetti della gestione terapeutica (come il mantenimento

di un'adeguata nutrizione e di attività fisica associata a riabilitazione), il trattamento della depressione e delle altre comorbidità, l'ottimizzazione dell'ossigenoterapia e la limitazione della perdita di indipendenza.

Una diagnosi tardiva peggiora la percezione dei pazienti sulla loro malattia e deteriora la qualità della vita. La perdita di autonomia legata al progredire spesso rapido dei sintomi e alla necessità di ossigenoterapia a lungo termine, impedisce spesso di adattare il proprio stile di vita alle nuove condizioni dettate dalla malattia. Inoltre, anche i familiari e i caregiver possono essere coinvolti in un processo negativo di sfiducia ed isolamento.

In assenza di un supporto psicologico e sociale adeguato, le conseguenze si manifestano con un ulteriore peggioramento della qualità di vita, passando attraverso la sfiducia e quindi provocando una ridotta aderenza alle terapie e, successivamente, causando un incremento al ricorso a ricoveri ospedalieri ed accessi al pronto soccorso [73,74]. Si rende pertanto auspicabile e necessaria una migliore comprensione delle aspettative e delle esperienze dei pazienti con IPF e dei loro caregiver, poiché potrebbe contribuire a migliorare la gestione complessiva della malattia, la qualità di vita dei malati, l'aderenza e l'efficacia delle terapie. In questo senso è quindi importante sviluppare nuovi strumenti di misura della qualità di vita e della soddisfazione al trattamento, specifici per la IPF [75,76].

Complessivamente, i pazienti hanno aspettative importanti sulle nuove terapie ma lamentano mancanza di informazioni adeguate sulla malattia e sul processo di cura. Recentemente, ciò è stato ribadito nelle interviste a pazienti con IPF nel Regno Unito, Italia e Germania, che avevano ricevuto terapia con pirfenidone prima della entrata ufficiale in uso del farmaco [77]. Dalle interviste emerge anche come la malattia abbia peggiorato la qualità di vita sia in senso di benessere fisico che emozionale ed abbia avuto un impatto negativo importante nella vita familiare. Nell'ambito della gestione del paziente con IPF, le associazioni dei pazienti stanno assumendo un ruolo molto rilevante nel processo di individuazione e di soluzione delle criticità correlate alla malattia. Il

sostegno diretto, l'impegno e le campagne promosse per i diritti dei malati di IPF sono infatti aspetti di importanza fondamentale in una situazione di scarsa conoscenza della malattia e con una rete di strutture assistenziali ancora in costruzione (pochi centri specializzati spesso con scarse risorse, necessità di training ad altre strutture su processi diagnostici e terapeutici, ecc.). Il ruolo chiave delle associazioni dei pazienti si concretizza, oltre che nel sopperire ad alcune croniche carenze istituzionali (ad esempio nel supporto psicologico e sociale), anche nel contrastare più efficacemente, grazie all'interazione tra pazienti, l'isolamento, la depressione ed il disorientamento di fronte a percorsi diagnostico-terapeutici difficili. Ciò può notevolmente favorire l'indirizzo di molti pazienti e familiari verso i percorsi più appropriati e rapidi, nonché verso la migliore assistenza possibile in tutte le fasi della malattia, dalla diagnosi alle cure palliative.

Negli ultimi anni i mezzi a disposizione delle associazioni, per diffondere messaggi educazionali e supporto ai loro associati, si sono moltiplicati con l'utilizzo dei social network e la creazione di siti internet dedicati, come ad esempio www.unrespirodisperanza.it, www.osservatoriomalattierare.it, www.ipfcommunity.it.

Il contributo delle associazioni è potenzialmente di grande rilievo, non solo nel sostegno alla ricerca di base sulla IPF, attraverso campagne di sensibilizzazione e reperimento di fondi, ma anche in prospettiva, ipotizzando un diretto coinvolgimento come co-investigatori nel selezionare nuovi outcome (nei futuri studi clinici) per ridefinire alcuni interventi e diffonderne i risultati [77].

In Italia esistono diverse associazioni di pazienti con IPF, molte di recente istituzione, come Ama Fuori dal Buio in Emilia (www.fuoridalbuio.it),

RespiRare in Sicilia (www.respirare.eu), Un Respiro di Speranza nel Lazio, per citarne alcune. Sono inoltre in corso processi di collegamento e integrazione con altre realtà regionali (Toscana, Puglia, Campania, Lombardia) ed in prospettiva, un progetto di federazione a livello nazionale. Tra le iniziative più importanti in Italia vi è la richiesta di riconoscimento della IPF come malattia rara (lo è attualmente solo nelle regioni Piemonte e Toscana) ed a livello internazionale, il supporto alla Carta Europea dei pazienti con IPF. La Carta Europea dei pazienti con IPF, discussa e redatta dalle associazioni dei pazienti più attive in ambito europeo, è volta a sensibilizzare i governi, le istituzioni sanitarie, le aziende farmaceutiche e l'opinione pubblica sulle criticità legate alla malattia ed agli aspetti organizzativi inerenti alla sua gestione, nonché ai bisogni insoddisfatti correlati alla malattia.

In particolare la Carta Europea ha individuato cinque temi chiave [78]:

1. la necessità di una diagnosi più rapida e di un più facile accesso ai centri specialistici di riferimento;
2. l'urgenza di assicurare a tutti i pazienti un accesso a tutte le terapie farmacologiche innovative ed efficaci ed al trapianto di polmone;
3. la possibilità per tutti i pazienti di ricevere un approccio globale e integrato alla terapia, comprendente, oltre ai farmaci, anche la riabilitazione respiratoria, il trattamento delle comorbidità, la disassuefazione dal fumo, l'ottimizzazione dell'ossigenoterapia, l'educazione nutrizionale ed il supporto psicologico e sociale;
4. l'importanza di ricevere informazioni chiare e dettagliate sulla malattia, la sua evoluzione e tutte le cure disponibili;
5. la possibilità di ricevere cure palliative, per vivere con dignità le fasi finali della malattia.



Ruolo di nintedanib nella terapia della IPF

Nintedanib (Ofev®) è il primo farmaco indicato per il trattamento dei pazienti affetti da IPF indipendentemente dal grado di severità della patologia [79]. Oltre ad avere ricevuto la *positive opinion* da parte del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) in data 20 novembre 2014, ha ottenuto la *orphan drug designation* da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) il 26 aprile 2013. Il suo uso è attualmente autorizzato da EMA negli adulti per il trattamento della IPF.

MECCANISMO D'AZIONE

Nintedanib è una piccola molecola che agisce inibendo le tirosin-chinasi e ha come bersaglio i recettori dei fattori di crescita dei fibroblasti (FGFR), i recettori dei fattori di crescita derivati dalle piastrine (PDGFR) α e β ed i recettori dei fattori di crescita endoteliale/vascolare (VEGFR). Queste molecole, implicate nella trasmissione di segnali, sono riconosciute come elementi chiave nella patogenesi della IPF; la loro inibizione blocca, a livello molecolare, la proliferazione, la migrazione dei fibroblasti e la trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti polmonari, ossia le cellule caratteristiche della IPF [1,2,5].

DATI DI EFFICACIA

Attraverso gli studi clinici di fase II e III, Ofev® ha dimostrato, su un'ampia popolazione coerente con quella che si riscontra nella pratica clinica, risultati consistenti sul rallentamento della progressione della malattia, valutata misurando il declino della FVC associati al profilo di tollerabilità favorevole e ad una posologia maneggevole [80,81].

Il programma di sviluppo clinico è costituito da uno studio di fase II, TOMORROW [82], e da due studi di fase III: INPULSIS 1 e 2 [83]. I pazienti reclutati comprendono pazienti con diversi gradi di malattia, comorbidità ed età.

Studio TOMORROW

Lo studio di fase II TOMORROW [82] ha valutato l'efficacia e la sicurezza di quattro diverse dosi di nintedanib somministrate per via orale (50 mg qd – quaque die, 50 mg bid

– bis in die, 100 mg bid o 150 mg bid) verso placebo, per 52 settimane. Sono stati randomizzati complessivamente 432 pazienti e ne sono stati trattati 428. Questo studio ha mostrato una riduzione del 68% del tasso di declino annuo della FVC per i pazienti trattati con nintedanib (150 mg bid), rispetto a quelli del gruppo placebo ed una riduzione del numero di pazienti che hanno avuto almeno una riacutizzazione nel gruppo trattato con nintedanib (150 mg bid), rispetto al gruppo trattato con placebo (2,4 vs 15,7 ogni 100 pazienti/anno, $p=0,02$).

Gli eventi avversi più comuni sono stati di natura gastrointestinale, di intensità variabile da lieve a moderata.

Studi INPULSIS 1 e 2

Negli studi INPULSIS 1 e 2 [83], con disegno identico, sono stati randomizzati complessivamente 1.066 pazienti ed è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del trattamento con nintedanib (150 mg bid) verso placebo, per 52 settimane. La popolazione arruolata è stata rappresentativa della pratica clinica e ha incluso pazienti con diversi gradi di malattia: con malattia in fase precoce (FVC > 90% del predetto), con fibrosi con limitate evidenze radiologiche (assenza di aree a nido d'ape: *honeycombing*) alla Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT), con concomitante enfisema. Gli studi hanno mostrato in maniera consistente l'efficacia di nintedanib nel ridurre la progressione della patologia con una significativa diminuzione del tasso annuale del declino della funzionalità polmonare, misurata come FVC, pari ad un valore medio dei due studi del 48,5% [83].

Ulteriori evidenze, a supporto dell'efficacia di nintedanib nel rallentare la progressione della patologia, sono state ottenute dai risultati relativi agli endpoint secondari, quali: la riduzione del tempo di comparsa della prima riacutizzazione acuta, nelle 52 settimane ed il miglioramento della qualità di vita, valutata attraverso il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Nintedanib ha inoltre dimostrato di essere ugualmente efficace nel ridurre il tasso di declino annuale della FVC in tutti i sottogruppi di pazienti, evidenziando la robustezza dei risultati, in una popolazione

	INPULSIS 1		INPULSIS 2		INPULSIS (pooled)	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Pazienti analizzati (n.)	204	309	219	329	423	638
Tasso di declino a 52 settimane (ml)						
Tasso aggiustato (SE)	-239,91 (18,709)	-114,65 (15,327)	-207,32 (19,309)	-113,59 (15,726)	-223,53 (13,448)	-113,59 (10,984)
IC95%	(-276,68 – -203,14)	(-144,78 – -84,53)	(-245,27 – -169,38)	(-144,50 – -82,69)	(-249,92 – -197,13)	(-135,14 – -92,03)
Confronto vs placebo (ml)						
Tasso aggiustato (SE)		125,26 (24,209)		93,73 (24,907)		109,94 (17,368)
IC95%		(77,68 – 172,84)		(44,78 – 142,68)		(75,85 – 144,03)
p-value		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
Terapia by-time-by-trial interaction						
p-value						0,4482

Tabella II. Tasso di declino della FVC a 52 settimane negli studi INPULSIS. Modificata da [83]

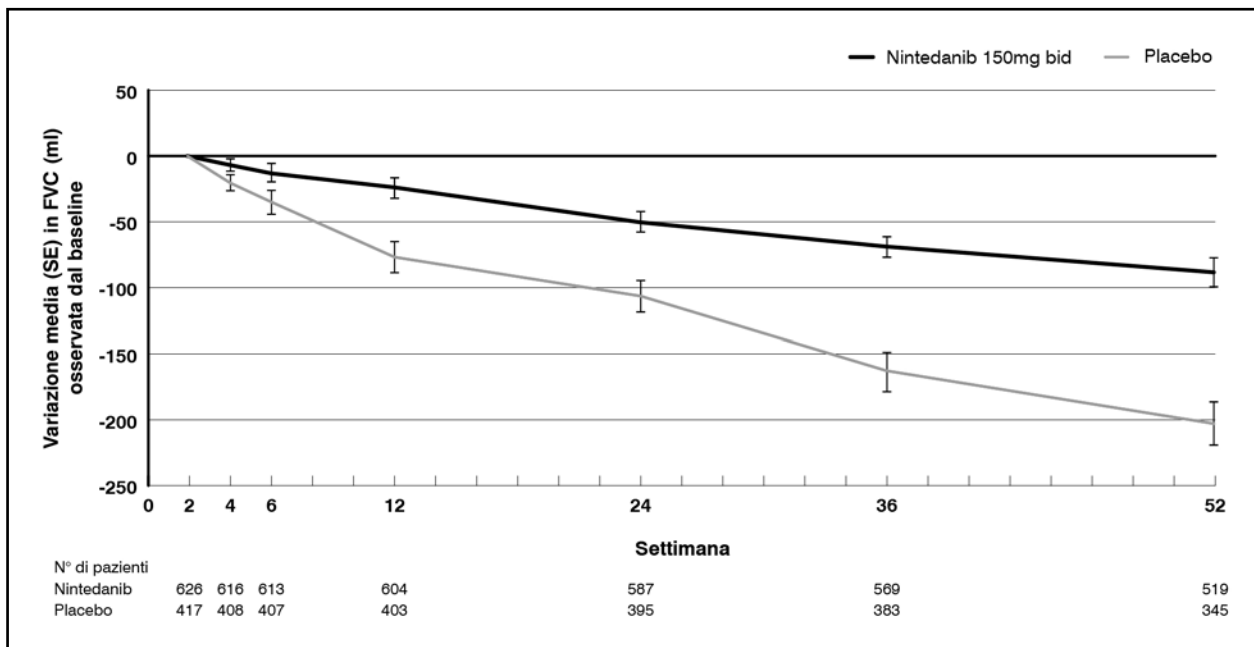


Figura 6. Variazione della FVC nel tempo rispetto al basale negli studi INPULSIS (dati aggregati) (110,6 ml; IC95% = 83,2 – 137,9; p < 0,0001). Modificato da [84]

ne rappresentativa della reale pratica clinica [80,81].

Di seguito si riportano le principali evidenze emerse dagli studi registrativi INPULSIS [83].

Riduzione della progressione della malattia

Nintedanib ha mostrato di ridurre la progressione della malattia in un ampio range di pazienti con IPF, determinando una diminuzione di circa il 50% del declino della FVC, raggiungendo in maniera consistente e statisticamente significativa l’endpoint primario (tasso annuale di riduzione della FVC) in entrambi gli studi registrativi (Tabella II).

Nello studio INPULSIS 1 la differenza osservata tra i pazienti in trattamento con nintedanib ed il gruppo placebo nel tasso annuo di declino della FVC è stata del 52% (-125 ml/anno; p < 0,0001) e, analogamente, nello studio INPULSIS 2 si è osservata una differenza del 45% (-94 ml/anno p < 0,001) [83]. Nell’analisi aggregata dei due studi la differenza tra i gruppi di trattamento ed il placebo è stata di 110 ml/anno (p < 0,0001), che corrisponde ad una differenza relativa nel tasso annuale di declino della FVC tra nintedanib e placebo di circa il 50% (Figura 6) [84].

Un declino della percentuale della FVC del 5 e 10%, rispetto al valore predetto a 6 o 12 mesi,

	INPULSIS 1		INPULSIS 2		INPULSIS (pooled)	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Pazienti a rischio (n.)	204	309	219	329	423	638
Pazienti con evento [n., (%)]	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
• p-value (vs placebo)		0,6728		0,005		0,0823
• HR (IC95%)		1,15 (0,54 – 2,42)		0,38 (0,19 – 0,77)		0,64 (0,39 – 1,05)

Tabella III. Numero di riacutizzazioni acute di IPF riportate dagli sperimentatori a 52 settimane negli studi INPULSIS. Modificata da [83]

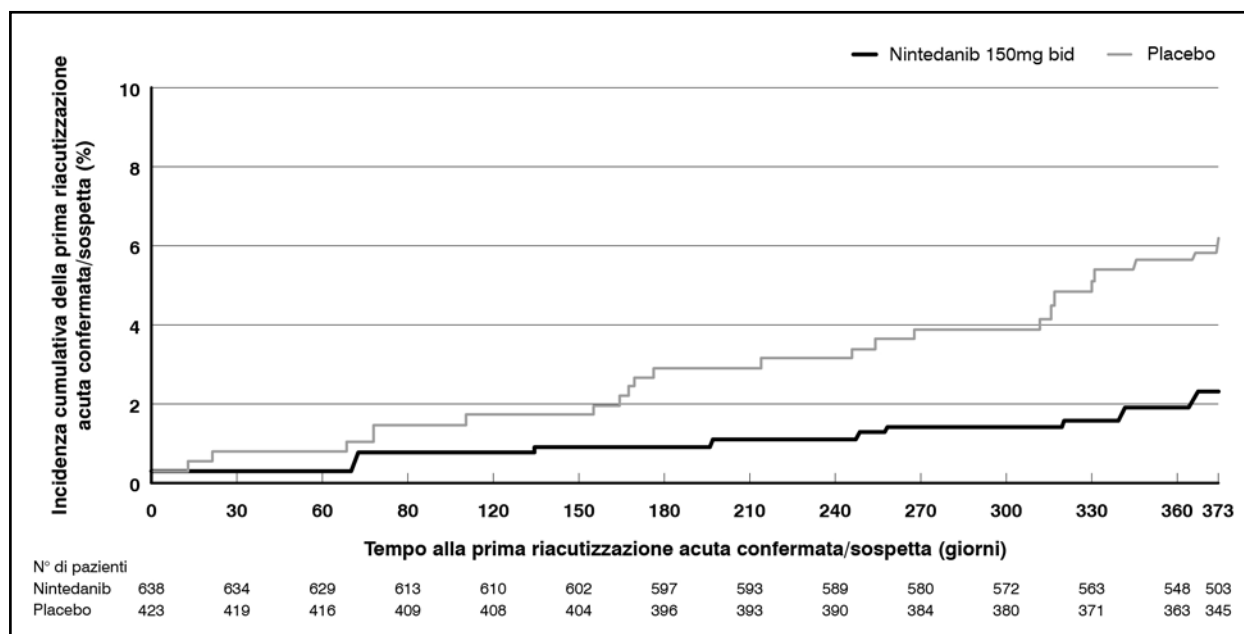


Figura 7. Tempo alla prima riacutizzazione confermata/sospetta di IPF (dati aggregati) negli studi INPULSIS (HR = 0,32; IC95% = 0,16 – 0,65; p < 0,0010). Modificata da [83]

è associato ad una riduzione della sopravvivenza e nintedanib ha dimostrato di ridurre significativamente il numero di pazienti che presentavano un declino in questo parametro nei confronti del gruppo di controllo [83,85,86].

Riduzione del rischio di riacutizzazioni acute di IPF

Nello studio INPULSIS 2, nintedanib ha mostrato di ridurre in maniera significativa il rischio di riacutizzazioni acute di IPF, con una percentuale inferiore di pazienti, rispetto al gruppo placebo, che riporta almeno una riacutizzazione nell'arco delle 52 settimane (3,6% e 9,6%, rispettivamente) (HR = 0,38; p = 0,005) [83]. Nello studio INPULSIS 1 si è registrato per il braccio nintedanib il 6,1% e nel braccio placebo il 5,4%, ma la differenza non è risultata significativa (IC95% = 0,54–2,42; p = 0,6728) [83]. Dall'analisi aggregata dei due studi si è evidenziato un trend positivo di riduzione del rischio di comparsa della prima riacutizzazione acuta del 36% (p = 0,08) (Tabella III).

Nello studio di fase II TOMORROW, nintedanib ha mostrato di ridurre significati-

vamente il rischio di riacutizzazione di IPF dell'84% rispetto a placebo (p = 0,0054) [82]. Queste evidenze sono state ulteriormente rafforzate negli studi INPULSIS da un'analisi di sensitività pre-specificata dal protocollo, che prevedeva la ri-aggiudicazione in cieco, da parte di un comitato indipendente, delle riacutizzazioni acute riportate. Il comitato ha esaminato in cieco, in base ai criteri indicati nel protocollo di sperimentazione, tutte le riacutizzazioni acute segnalate come tali dagli sperimentatori e le ha classificate come "confermate", "sospette" o "non riacutizzazione di IPF". Analizzando le riacutizzazioni acute classificate come "confermate" o "sospette" e quindi escludendo quelle classificate come "non riacutizzazioni acute di IPF", si è evidenziata per i pazienti trattati con nintedanib una riduzione significativa del rischio di riacutizzazioni acute del 68% (p = 0,001) (Figura 7).

Sebbene le riacutizzazioni acute della IPF non siano eventi frequenti, poiché la mortalità, la morbilità e l'impatto economico ad esse associate sono elevate [13,14,22,87], l'effetto dimostrato da nintedanib sulla riduzione del-

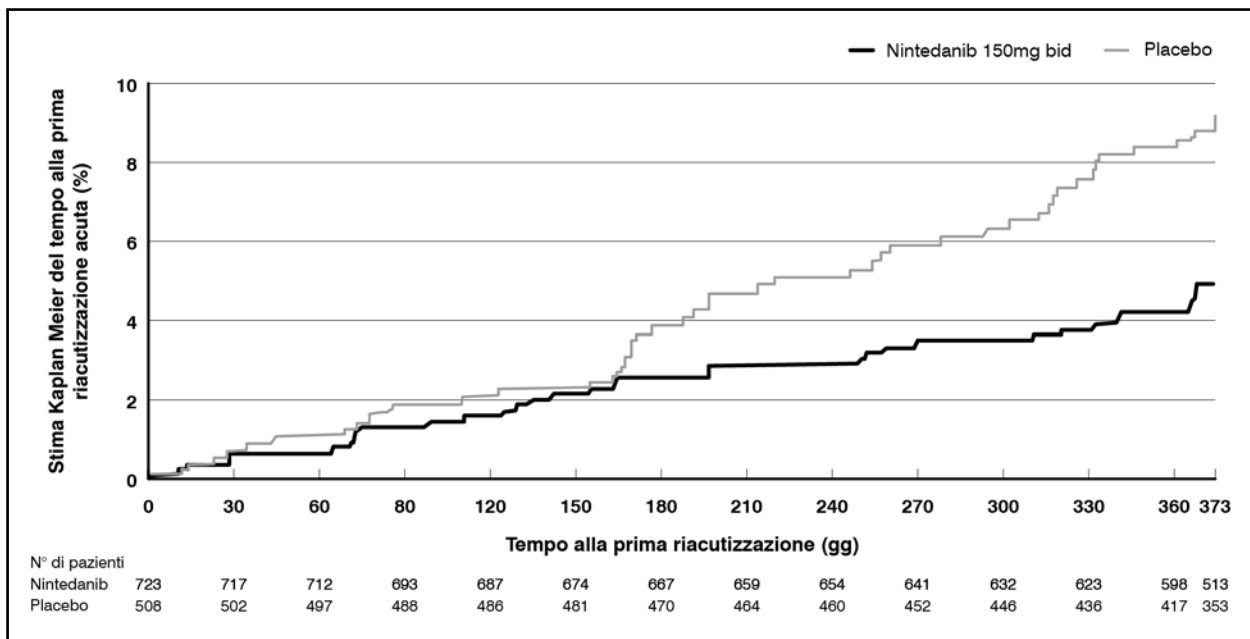


Figura 8. Tempo alla prima riacutizzazione acuta nell'analisi dei dati aggregati degli studi TOMORROW e INPULSIS (HR = 0,53; IC95% = 0,34 - 0,83; p < 0,0047). Modificata da [88]

le riacutizzazioni acute da IPF, è da ritenersi clinicamente rilevante.

Recentemente è stato pubblicato il dato relativo all'analisi delle evidenze aggregate degli studi TOMORROW ed INPULSIS, dove l'incidenza delle riacutizzazioni acute segnalate dagli sperimentatori è risultato essere statisticamente inferiore del 47% nel braccio nintedanib (Figura 8) [88].

Effetto sulla qualità della vita

Negli studi INPULSIS la qualità della vita correlata alla salute (*Health Related Quality*

of Life - HRQoL) è stata valutata utilizzando il questionario SGRQ. Lo studio INPULSIS 2 ha mostrato una riduzione media rispetto al basale, nel punteggio totale SGRQ a 52 settimane, di 2,80 unità nel braccio nintedanib e 5,48 unità nel braccio placebo, a riprova di un minore deterioramento della HRQoL nel gruppo in trattamento attivo rispetto al gruppo placebo (differenza pari a 2,69 unità; IC95% = -4,95 - -0,43; p = 0,0197). Nello studio INPULSIS 1 la differenza è stata inferiore (-0,05; IC95% = -2,50 - 2,40; p = 0,9657) ed i risultati dell'analisi aggre-

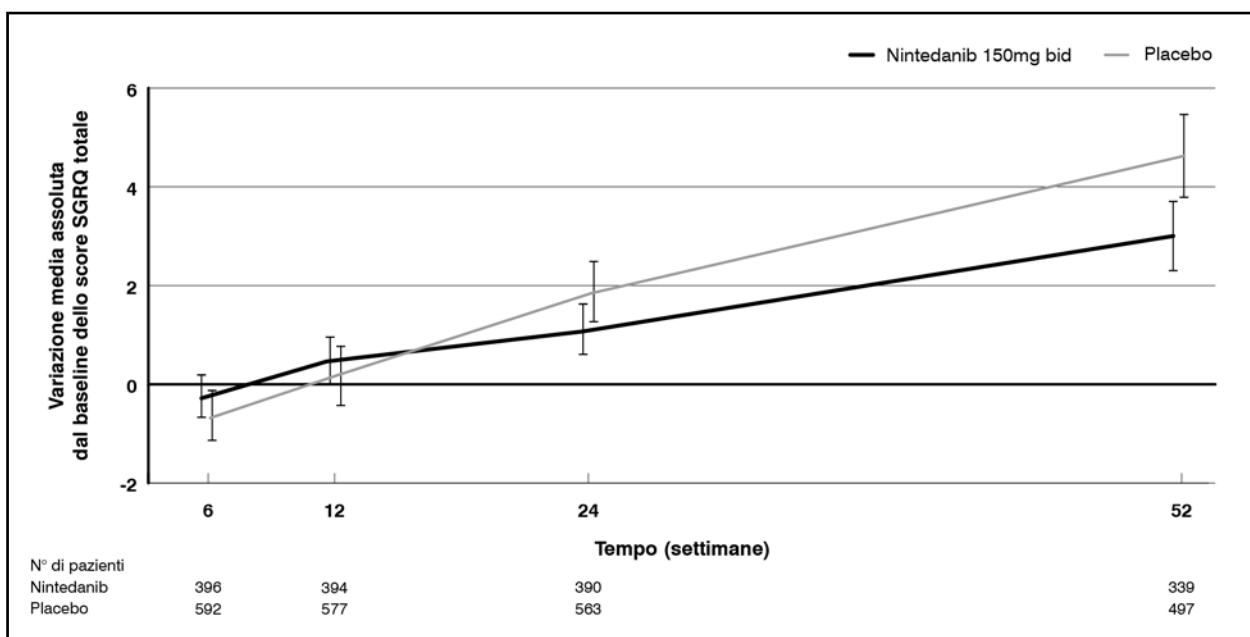


Figura 9. Variazione rispetto al basale nel punteggio totale del SGRQ a 52 settimane (dati aggregati) negli studi INPULSIS. Modificata da [83]

gata pre-specificata ha evidenziato una differenza media tra i due bracci di trattamento di -1,43 unità ($p = 0,0923$), indicando un effetto di nintedanib nel preservare la HRQoL nel tempo, in analogia a quanto già evidenziato per la FVC (Figura 9) [83].

Effetto sulla sopravvivenza

Per tutti gli endpoint di sopravvivenza, la percentuale di pazienti con un evento alla settimana 52 è stata inferiore nel gruppo nintedanib, rispetto al gruppo placebo (Tabella IV) [83].

Negli studi INPULSIS il trattamento con nintedanib è stato associato ad una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 30%. La percentuale di pazienti deceduti per qualsiasi causa a 52 settimane è stata del 5,5% nel gruppo nintedanib e del 7,8% nel gruppo placebo (HR = 0,70; $p = 0,14$), con una riduzione numericamente a favore di nintedanib (Figura 10). Sono stati ottenuti inoltre degli HR simili per tutti gli endpoint di sopravvivenza, con valori compresi tra 0,68 e 0,80 a favore di nintedanib [83]. Il trend osservato di riduzione della mortalità è coerente con i risultati di un'analisi aggregata degli studi TOMORROW e INPULSIS, pubblicata recentemente [88] che conferma una riduzione numerica della mortalità pari al 30% per tutte le cause ed al 43%, per i soggetti in trattamento (HR = 0,70; IC95% = 0,46 – 1,08; $p = 0,0954$).

Evidenze sui sottogruppi di pazienti

Recenti analisi pre-specificate per sottogruppi ed effettuate sugli studi INPULSIS 1 e 2 dimostrano la solidità dei dati di efficacia di nin-

	Placebo	Nintedanib
Tempo al decesso a 52 settimane		
Pazienti a rischio (n.)	423	638
Pazienti con evento [n., (%)]	33 (7,8)	35 (5,5)
Confronto vs placebo		
• p-value		0,1399
• HR (IC95%)		0,70 (0,43 – 1,12)
Tempo al decesso per cause respiratorie a 52 settimane		
Pazienti a rischio (n.)	423	638
Pazienti con evento [n., (%)]	23 (5,4)	26 (4,1)
Confronto vs placebo		
• p-value		0,3084
• HR (IC95%)		0,73 (0,42 – 1,29)
Tempo al decesso durante il trattamento		
Pazienti a rischio (n.)	423	638
Pazienti con evento [n., (%)]	26 (6,1)	24 (3,8)
Confronto vs placebo		
• p-value		0,1599
• HR (IC95%)		0,68 (0,39 – 1,19)
Tempo al decesso o trapianto polmonare a 52 settimane		
Pazienti a rischio (n.)	423	638
Pazienti con evento [n., (%)]	36 (8,5)	38 (6,0)
Confronto vs placebo		
• p-value		0,1185
• HR (IC95%)		0,7 (0,44 – 1,10)
Decesso, trapianto polmonare o richiesta per il trapianto polmonare a 52 settimane		
Pazienti a rischio (n.)	423	638
Pazienti con evento [n., (%)]	89 (21,0)	110 (17,2)
Confronto vs placebo		
• p-value		0,1233
• HR (IC95%)		0,8 (0,60 – 1,06)

Tabella IV. Risultati relativi agli endpoint di sopravvivenza alla settimana 52 negli studi INPULSIS (dati aggregati). Modificata da [83]

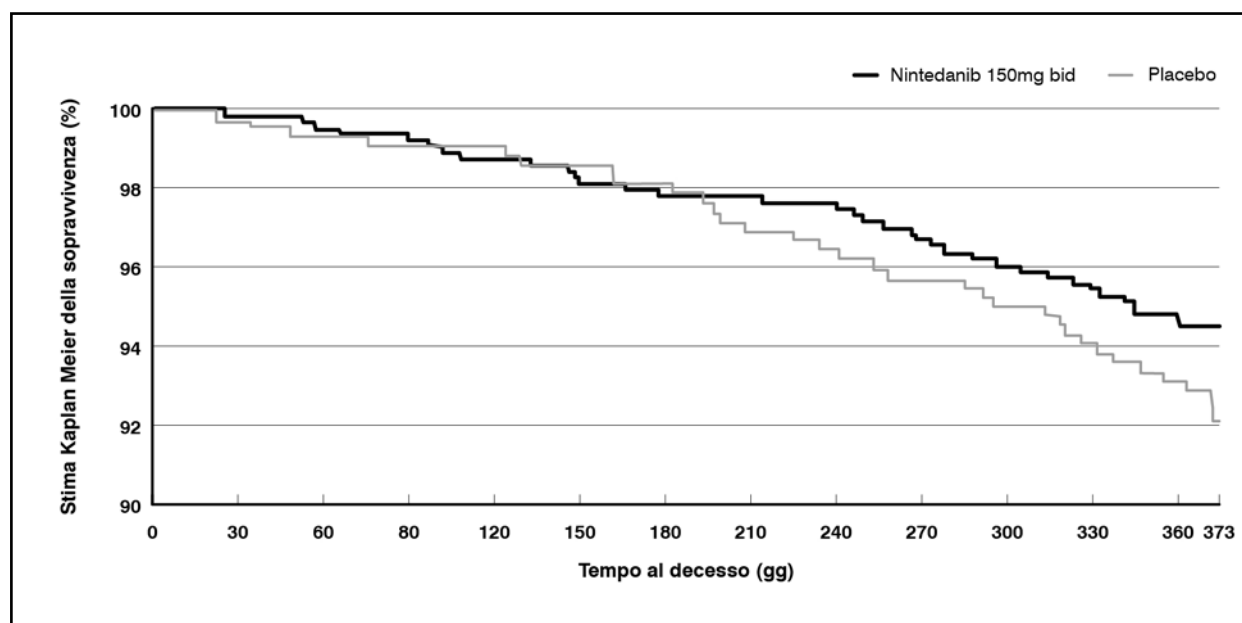


Figura 10. Mortalità per tutte le cause a 52 settimane (analisi aggregata pre-specificata) negli studi INPULSIS (HR = 0,70; IC95% = 0,43 – 1,12; $p < 0,1399$). Modificata da [83]

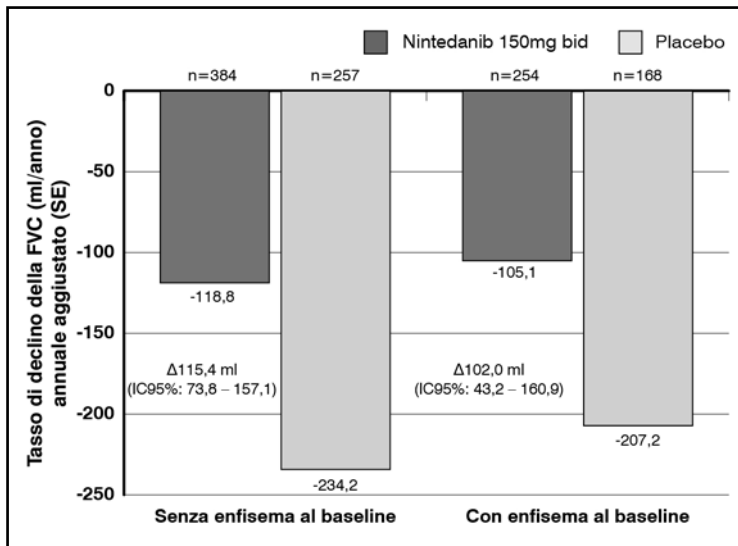


Figura 11. Confronto del declino annuale dell'FVC nei pazienti con o senza enfisema ($p_{int} = 0,5199$). Modificato da [84]

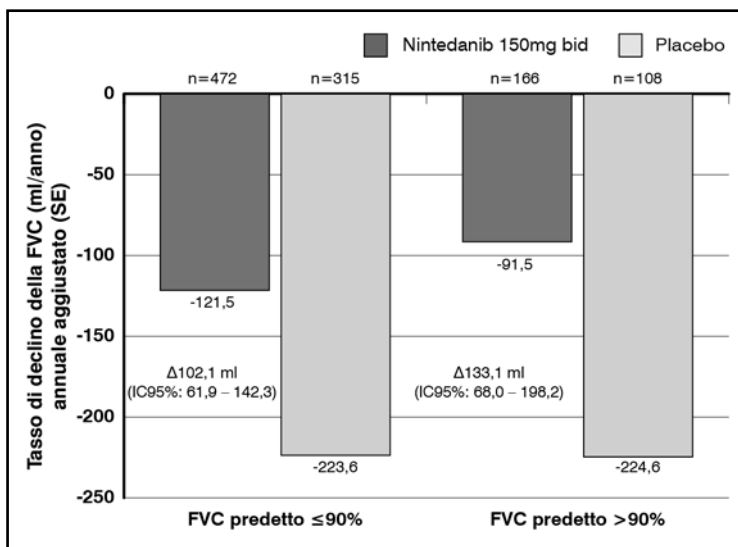


Figura 12. Confronto del declino annuale dell'FVC nei pazienti con FVC al basale > 90% e ≤ 90% ($p_{int} = 0,5300$). Modificata da [91]

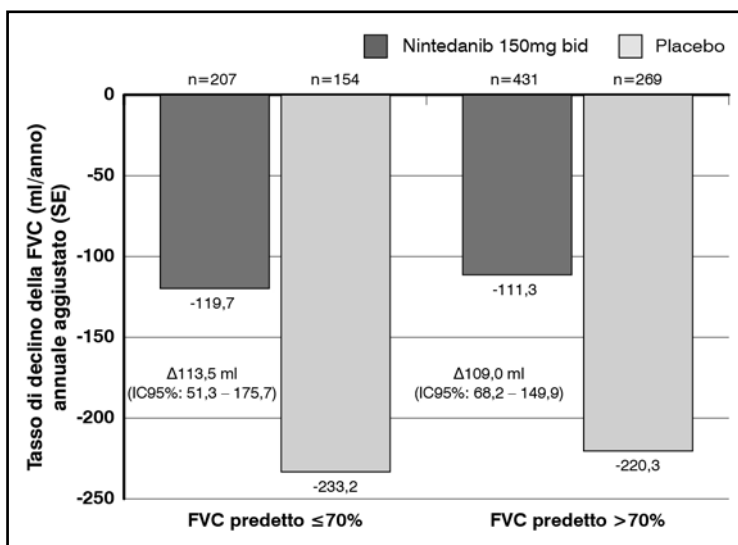


Figura 13. Confronto del declino annuale dell'FVC nei pazienti con FVC al basale > 70% e ≤ 70% ($p_{int} = 0,9505$). Modificata da [90]

tedanib in tutte le sottopopolazioni di pazienti, in particolare, evidenziano come, in termini di riduzione del declino annuale della FVC, l'effetto di nintedanib risulti immutato nei pazienti con enfisema, con quadro alla HRCT di "possibile" Usual interstitial pneumonia (UIP), senza aspetti a nido d'ape e nei pazienti con FVC al basale > 90% > 70%, a conferma della rappresentatività della popolazione arruolata rispetto alla reale pratica clinica.

Riduzione della progressione nei pazienti con enfisema

La presenza di enfisema al basale è stata definita negli studi INPULSIS attraverso una valutazione qualitativa dell'HRCT da parte del radiologo. L'analisi ha dimostrato che nintedanib rallenta la progressione della malattia riducendo il declino della funzionalità polmonare indipendentemente dalla presenza di enfisema. Come è possibile osservare nella Figura 11, non si riscontra alcuna differenza significativa nella riduzione della progressione della malattia nel gruppo con enfisema rispetto al gruppo senza enfisema ($p = 0,5199$) [84].

Riduzione della progressione nei sottogruppi con differente FVC al basale

Al fine di valutare l'efficacia di nintedanib nel ridurre il declino della funzione polmonare, indipendentemente dal livello di gravità della patologia, sono state eseguite delle sotto-analisi che hanno confrontato:

- pazienti con al basale FVC > 90%, verso quelli con un FVC al basale ≤ 90% [89];
- pazienti con al basale FVC > 70%, verso quelli con un FVC al basale ≤ 70% [90].

Tali analisi hanno evidenziato che non c'è alcuna interazione significativa trattamento/sottogruppo per l'endpoint primario tra il gruppo con una differente FVC al basale ed i risultati sono stati confermati dallo studio di Costabel e colleghi [90], recentemente pubblicato.

Nintedanib (150 mg bid) ha quindi rallentato il declino della FVC nei pazienti con IPF, indipendente dal grado di FVC al basale, ciò suggerisce che anche i pazienti con una lieve compromissione della FVC (> 90%) beneficiano del trattamento.

Riduzione della progressione nei pazienti con quadro alla HRCT di "possibile" UIP, senza honeycombing

Negli studi clinici INPULSIS [83], nintedanib è stato studiato anche nei pazienti con IPF in cui il quadro alla HRCT era solo "probabile", in base ai criteri "tabellari" definiti dalle linee guida ATS/ERS/ecc. Infatti, il 44% dei pazienti con IPF reclutati negli studi registrati aveva un quadro alla HRCT di "possibile" UIP, senza aspetti a nido d'ape e solo il

21% dei soggetti reclutati è stato sottoposto a biopsia chirurgica. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una sotto-analisi degli studi INPULSIS che ha evidenziato come l'efficacia di nintedanib, nella riduzione del declino della FVC, fosse sovrapponibile nei sottogruppi di pazienti con presenza di lesioni polmonari a nido d'ape alla HRCT ("UIP definito") e/o conferma del pattern UIP alla biopsia chirurgica, rispetto al gruppo di pazienti in cui si osservava un quadro di "possibile UIP" senza accertamento bioptico (Figura 14) [92].

CONFRONTO TRA I FARMACI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPF

Le evidenze su cui si basa l'approvazione di pirfenidone ed il suo utilizzo in Europa, derivano dai due studi di fase III controllati verso placebo: gli studi CAPACITY 1 e 2 [63]. L'endpoint primario degli studi è stato il rallentamento del declino della FVC, valutato come la variazione rispetto al basale della percentuale della FVC predetta, alla settimana 72. Lo studio CAPACITY 2 non ha raggiunto l'endpoint primario, mentre una differenza statisticamente significativa a favore di pirfenidone si è evidenziata nello studio CAPACITY 1. A seguito di questa differenza nei risultati, la FDA ha richiesto uno studio di conferma (ASCEND) [64]. Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati dello studio ASCEND ed i risultati ottenuti sono stati integrati nella recente revisione delle linee guida internazionali per il trattamento della IPF [57].

Lo studio ha dimostrato che pirfenidone, rispetto al placebo, come si evince dai dati sulla FVC, sulla tolleranza allo sforzo e sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS – *Progression Free Survival*) ha ridotto la progressione della malattia. Il trattamento è stato associato ad un profilo di tollerabilità accettabile. I criteri di inclusione dello studio ASCEND [64] differiscono da quelli degli studi CAPACITY [63]: nello studio ASCEND è infatti stata studiata una popolazione maggiormente selezionata di pazienti con IPF lieve e moderata, di cui solo il 35% dei pazienti screenati è stato poi effettivamente arruolato.

Gli studi INPULSIS [83] hanno reclutato un'ampia tipologia di pazienti con IPF, rappresentativa della realtà clinica, tra cui pazienti con malattia in fase precoce (FVC > 90% del predetto) con fibrosi con limitate evidenze radiologiche (assenza di aree a nido d'ape: *honeycombing*) alla HRCT e pazienti con concomitante enfisema [83] (Tabella V), dimostrando efficacia simile in tutti i sottogruppi di pazienti.

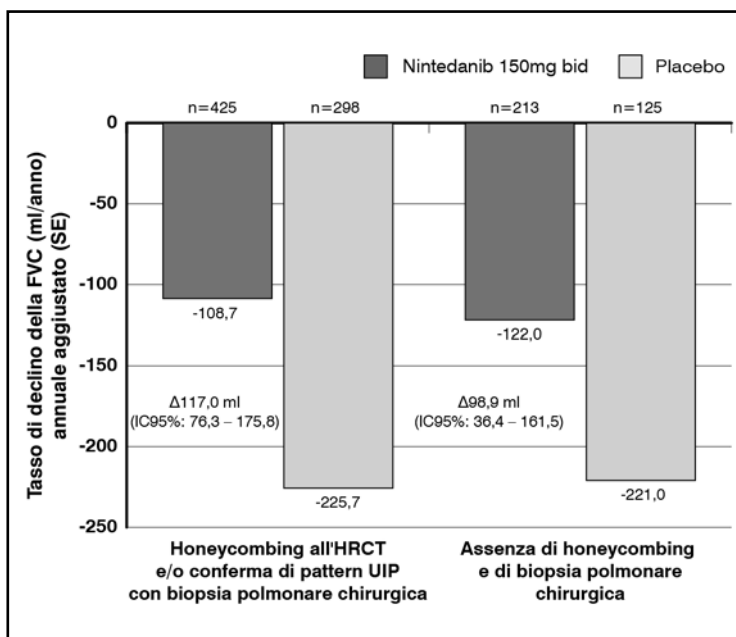


Figura 14. Declino annuale FVC nei pazienti con pattern UIP o honeycombing all'HRCT vs pazienti con "possibile" UIP all'HRCT ($p_{int} = 0,8139$). Modificata da [92]

	CAPACITY-1 e-2 [63] ¹	ASCEND [64]	INPULSIS-1 e-2 [83]
Età (anni)	66	68	67
Sesso (% maschi)	72	79	79
Fumatori (%)	67	64	72
UIP definition all'HRCT (%)	91	95	97% HRCT coerente con IPF ² (44% no honeycombing, 40% enfisema radiologico)
SLB eseguita (%)	52	30	21
FVC predetto (%)	75	68	82
DLCO predetto (%)	47	44	47
Pz screenati che sono stati arruolati (%)	58	35	70

Tabella V. Caratteristiche medie al basale dei pazienti a confronto

¹ Per placebo e pirfenidone 2.401 mg/die

² Come per il protocollo INPULSIS.

SLB = Surgical Lung Biopsy; DLCO = capacità di diffusione CO; UIP = Usual Interstitial Pneumonia

TOLLERABILITÀ DEI FARMACI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPF

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, pirfenidone è associato con un effetto dose correlato a eventi avversi di tipo gastro-intestinale (cioè diarrea, nausea, vomito e dolore addominale) e cutanei (specificamente rash e fotosensibilità). L'interruzione della terapia a causa di eventi avversi, principalmente di tipo gastrointestinale e cutaneo è stata più elevata e correlata alla dose nei pazienti trattati con pirfenidone, rispetto a placebo.

Gli eventi avversi più comunemente riportati del trattamento con nintedanib sono stati i disturbi gastrointestinali. Di questi, gli eventi più frequenti erano diarrea, nausea e vomito. La maggior parte di questi eventi sono stati di intensità lieve o moderata e sono stati gestiti con il trattamento sintomatico e/o l'interruzione temporanea della terapia e/o la riduzione della dose di nintedanib. Alcuni casi sono stati gestiti con una riduzione permanente della dose e complessivamente solo il 4,4% dei pazienti trattati ha interrotto definitivamente il trattamento, a causa degli eventi avversi gastrointestinali. Contrariamente a pirfenidone, il trattamento con nintedanib non è associato alla comparsa di reazioni di fotosensibilità e rash cutaneo.

POSOLOGIA DEI FARMACI APPROVATI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPF

Pirfenidone (Esbriet®)

La posologia di pirfenidone prevede l'assunzione di tre compresse tre volte al giorno, e richiede un regime di titolazione. Come riportato in RCP, dopo l'inizio del trattamento, la dose deve essere titolata fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata di nove capsule al giorno, nel corso di un periodo di 14 giorni e nel modo seguente:

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/die);
- dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/die);
- dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/die).

La dose giornaliera raccomandata di Esbriet® per i pazienti affetti da IPF è di tre capsule 267 mg, tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/die.

Nintedanib (Ofev®)

Nintedanib ha una posologia più maneggevole che prevede l'assunzione di una capsula, due volte al giorno. Le capsule di nintedanib devono essere assunte con il cibo. Per gestire gli eventi avversi, il dosaggio può essere ridotto a 100 mg, due volte al giorno, nel caso in cui il paziente non tolleri il dosaggio di 150 mg, due volte al giorno.

ANALISI DI CONFRONTO INDIRETTO NINTEDANIB vs PIRFENIDONE (NETWORK METANALISI)

Non sono ad oggi disponibili studi di confronto diretto tra nintedanib e pirfenidone ed ogni confronto dei risultati di trial condotti in

popolazioni di pazienti differenti ed usando metodologie diverse deve essere valutato con cautela. Ai fini di un'analisi farmacoeconomica si rende tuttavia necessario effettuare un confronto e in assenza di trial di confronto diretto, una network metanalisi può essere considerata il miglior approccio.

Questo tipo di studio è stato condotto ai fini della analisi di Technology Assessment sottoposto al NICE, che ha poi fornito una opinione positiva circa l'uso di nintedanib, nel contesto assistenziale inglese. La metanalisi condotta ha considerato tassi mortalità e ri-acutezza, parametri di funzionalità polmonare, PFS, parametri di funzionalità fisica, tipo e frequenza di eventi avversi e HRQoL [93].

In precedenza, una metanalisi indipendente effettuata da Loveman e colleghi aveva fornito evidenza dell'efficacia di nintedanib, nella riduzione della progressione della malattia e nella sua efficacia verso pirfenidone, circa la riduzione del declino della FVC (OR = 0,67; IC95% = 0,51 – 0,88) [94].

Più recentemente sono state pubblicate altre due meta-analisi [95,96], che hanno effettuato una revisione allargata dei trattamenti impiegati nella IPF ed un confronto limitato a pirfenidone e nintedanib. In questi studi gli Autori si sono focalizzati sulla mortalità e sugli eventi avversi ma non sono stati in grado di considerare le riacutizzazioni acute ed altri importanti parametri, come la qualità di vita ed il test del cammino, a causa delle differenti modalità di reporting di questi outcome negli studi considerati ed alla relativa inaccessibilità ai dati originali. La Network Meta Analysis (NMA) di Rochweg e colleghi [95] suggerisce che il trattamento con nintedanib e con pirfenidone prolunga la sopravvivenza nei pazienti con IPF e che gli eventi avversi gravi associati a questi prodotti sono simili agli altri interventi esaminati, includendo principalmente manifestazioni dermatologiche e gastrointestinali.

Data la completezza dell'analisi condotta e l'accettazione da parte di un ente indipendente come il NICE, ai fini della analisi economica si è utilizzata la NMA sottoposta al NICE stesso, per la valutazione dell'uso di nintedanib in Inghilterra. Di seguito si riporta una breve descrizione di quest'analisi basata su un confronto indiretto.

L'analisi è stata strutturata con approccio statistico Bayesiano, utilizzando sia un modello ad effetti fissi che un modello ad effetti random. Attraverso una revisione della letteratura sono stati individuati otto studi clinici da considerare per la strutturazione del network, in particolare 3 studi su nintedanib e 5 per pirfenidone. I principali outcome relativi

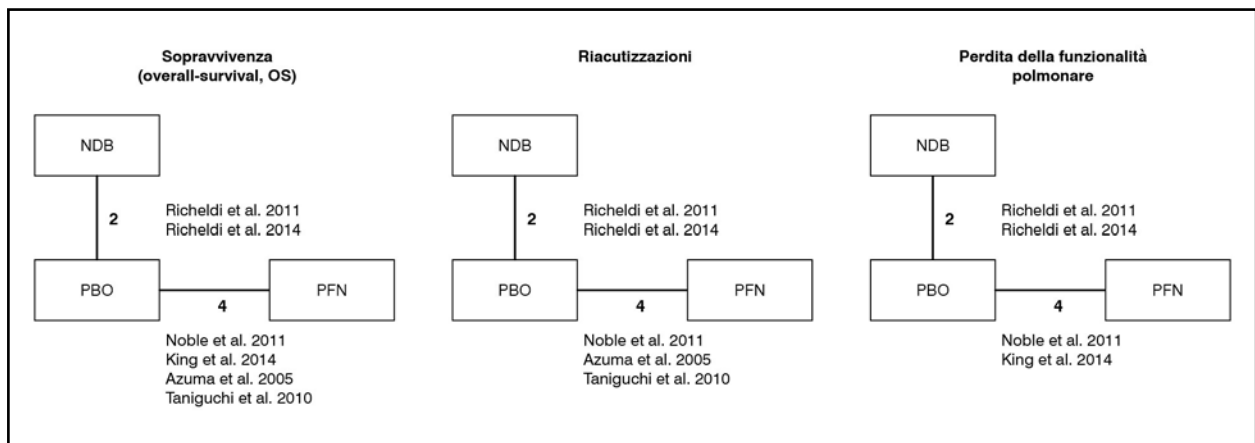


Figura 15. Network per i principali outcome disponibili in letteratura [93]

	OR mediano (IC95%) modello ad effetti fissi		
	Sopravvivenza (overall)	Riacutizzazioni acute	Perdita della funzionalità polmonare ¹
NMA	Basecase: tutte le evidenze	Scenario 3: trial eterogenei esclusi	Scenario 2: trial eterogenei esclusi
Nintedanib vs placebo	0,70 (0,45 – 1,10)	0,56 (0,35 – 0,89)	0,54 (0,42 – 0,69)
Pirfenidone vs placebo	0,70 (0,46 – 1,05)	1,01 (0,22 – 4,50)	0,69 (0,47 – 1,00)
Nintedanib vs pirfenidone ²	1,00 (0,55 – 1,85)	0,56 (0,12 – 2,68)	0,78 (0,49 – 1,22)

Tabella VI. Risultati Network meta-analisi nintedanib vs pirfenidone. Modificata da [93]

¹ Definito come un declino assoluto in % della FVC predetta di oltre il 10% dalle fine del follow-up dello studio

² Risultati del test di significatività non riportati

NMA: Network Meta-Analysis

all'efficacia sono stati la sopravvivenza (OS – *Overall Survival*), le riacutizzazioni acute e la perdita di funzionalità polmonare.

Per ognuno degli outcome indagati è stato strutturato un network sulla base delle evidenze disponibili in letteratura (Figura 15). Al fine di produrre un'analisi solida si è tenuto conto dell'eterogeneità degli studi, considerando all'interno dell'analisi solo i trial comparabili per caratteristiche della popolazione. Al fine di valutare la solidità dell'analisi sono state effettuate analisi di sensibilità statistica ed analisi di scenario.

Nell'analisi degli outcome nintedanib vs pirfenidone hanno mostrato, rispetto al

placebo, una riduzione statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (OR = 0,70; IC95% = 0,45 – 1,10). Per quanto riguarda le riacutizzazioni acute, nintedanib ha dimostrato di ridurle in modo significativo verso placebo (OR = 0,56; IC95% = 0,35 – 0,89) e, confrontato con pirfenidone, ha confermato la sua superiorità su questo parametro (OR = 0,56; IC95% = 0,12 – 2,68). In termini di perdita della funzionalità polmonare, nintedanib e pirfenidone hanno riportato significatività statistica vs placebo, tuttavia non sono state evidenziate differenze tra i due prodotti (OR = 0,78; IC95% = 0,49 – 1,22) (Tabella VI).



Accesso alla terapia per la IPF

La situazione relativa all'accesso alle terapie per la IPF è abbastanza variegata e può, in alcuni casi, comportare gravi disagi ai pazienti e ai loro familiari. In molte regioni italiane l'erogazione dei farmaci per la IPF avviene attraverso la farmacia ospedaliera interna al centro prescrittore autorizzato e per agevolare il ricevimento della terapia da parte di assistiti che si trovano in stato di salute precario, alcune regioni hanno deliberato per il farmaco il passaggio dall'erogazione delle farmacie ospedaliere alle farmacie territoriali, generalmente vicine alla residenza del paziente. Esistono però anche casi, come ad esempio quello della Regione Valle d'Aosta, in cui è presente solo un centro prescrittore, o come in Molise dove è stato individuato un centro prescrittore a Campobasso, ma non il medico.

Fra le regioni che hanno optato per l'erogazione del farmaco attraverso le farmacie della ASL di residenza del paziente c'è la Regione Lazio che, con Nota Regionale prot.n. 719975 GR/11/02/del 28/12/2015, ha stabilito infatti che gli assistiti affetti da IPF che rispondono ai requisiti previsti dal registro di monitoraggio AIFA, per i quali sia attivato dal 1 gennaio 2016 il piano terapeutico AIFA *web based*, potranno ricevere la terapia presso i servizi farmaceutici della ASL di residenza.

Il clinico, all'atto della predisposizione del piano AIFA (Registro di Monitoraggio), deve indicare il servizio farmaceutico territoriale della ASL di residenza quale centro erogatore. La farmacia territoriale quindi fornisce il farmaco all'assistito, previa verifica dell'eleggibilità ai criteri AIFA e contestualmente, inserisce nel sistema AIFA l'avvenuta erogazione del farmaco.

Ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda di arrolamento e di raccolta dati informatizzata, i criteri di eleggibilità, la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali, secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (piattaforma web all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>) e che costituiscono parte integrante della determinazione AIFA.

Le condizioni generali per gli acquisti da parte degli enti del SSN per il medicinale Esbriet® (pirfenidone) sono elencate nell'avviso del 31/05/2013, pubblicato sul portale dell'AIFA. La Tabella VII riporta una panoramica della situazione a livello nazionale delle modalità di prescrizione e dispensazione dei farmaci per IPF (aggiornata a Luglio 2016).

	Modello distributivo presente in determina	Riferimento	Effettivo modello distributivo
Piemonte	La dispensazione del farmaco viene seguita dai centri prescrittori selezionati (20).	D.G.R. 29/01/2013 n.36-5234	DD per i centri con pneumologia indicati da determina che corrispondono ai 20 centri prescrittori.
Valle d'Aosta	La dispensazione del farmaco viene seguita dall'unico centro prescrizione.	VdA è nella rete malattie rare del Piemonte.	DD nell'unico centro con pneumologia di Aosta.
Liguria	La distribuzione del farmaco è eseguita dai centri prescrittori autorizzati (6) o direttamente dai servizi farmaceutici di residenza del paziente, così come le forniture successive. Lo stesso vale per i pazienti fuori regione.	D.G.R. 840 - 2013 e integrazioni successive.	Come indicato in Determina.
Lombardia	La prescrizione e distribuzione del farmaco avviene post delibera con individuazione dei centri da parte della regione. Attualmente 18 centri come da delibera; potrebbero esserci riduzioni in seguito a verifica attualmente in corso sul potenziale di ciascun centro. È possibile la distribuzione del farmaco anche in altri centri non individuati a seconda della residenza del paziente (non avviene mai).	Protocollo H1.2014.0038725 del 04/12/2014	Come da Determina.

> continua

> segue

	Modello distributivo presente in determina	Riferimento	Effettivo modello distributivo
Trentino	Il farmaco è prescrivibile dal Dip. Di Pneumologia dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) e distribuito dalle strutture di farmacia della stessa APSS nei P.O. o con servizio di DD (4).	Circ. Provinciale 6334/14 e successive integrazioni.	Come da circolare Provinciale.
Alto Adige	La prescrizione del farmaco è eseguita dal centro prescrittore autorizzato (UOC di pneumologia di Bolzano in sede ospedaliera e territoriale). Oltre a questo, sono autorizzati alla distribuzione anche gli altri P.O. della Prov. Autonoma nei quali venga eseguita la DD, a seconda della residenza del paziente.	Ultimo aggiornamento: D.G.P. 8467 del 18/06/2015	Come indicato in Delibera.
Friuli	La prescrizione del farmaco è eseguita dai centri prescrittori autorizzati (3 UOC di pneumologia). Oltre a questi sono autorizzati alla distribuzione anche gli altri P.O. e Servizi farmaceutici di ASL della regione nei quali venga eseguita la DD, a seconda della residenza del paziente.	Circ. Regionale 83/2014 e successive integrazioni	Come in circolare regionale
Veneto	La distribuzione del farmaco è eseguita dai centri prescrittori autorizzati (6 UOC pneumologia). Le forniture successive alla prima, potranno essere effettuate dalla Farmacia Ospedaliera/Servizio Farmaceutico delle AULSS di residenza del paziente, previo accordo con la medesima.	Decreto regionale n. 73 del 24/07/2013. Delibera regionale n. 2718 del 29/12/2014	Come indicato in Determina.
Emilia Romagna	Prescrivibilità riservata ai 4 centri di pneumologia individuati. Non si menziona la modalità distributiva.	Determina n°14621 del 12/11/2103	DD presso Servizi farmaceutici ASL di appartenenza.
Toscana	La distribuzione del farmaco è eseguita dai centri prescrittori autorizzati (6) o direttamente dai servizi farmaceutici di residenza del paziente, così come le forniture successive. Lo stesso vale per i pazienti fuori regione.	Dgr 16 del 19-01-2016	DD nella ASL di appartenenza del paziente.
Umbria	La prescrizione viene effettuata dai centri prescrittori individuati dalla regione. La esitazione viene fatta dal presidio della ASL di appartenenza del paziente.		DD nella ASL di appartenenza del paziente.
Marche	La prescrizione e distribuzione del farmaco è eseguita dai centri prescrittori autorizzati. Le forniture successive alla prima, potranno essere effettuate dalla Farmacia Ospedaliera/ Servizio Farmaceutico delle ASL di residenza del paziente.		DD presso PO / Servizi farmaceutici Area Vasta di appartenenza.
Lazio	La prescrizione viene effettuata dai centri prescrittori individuati dalla regione. La distribuzione avviene attraverso la ASL di residenza del paziente.		La prescrizione viene effettuata dai centri prescrittori individuati dalla regione. La distribuzione avviene attraverso la ASL di residenza del paziente.
Abruzzo	La prescrizione e distribuzione del farmaco è eseguita dai centri prescrittori autorizzati (4 UOC pneumologia). Le forniture successive alla prima, potranno essere effettuate dalla Farmacia Ospedaliera/Servizio Farmaceutico delle ASL di residenza del paziente.		DD presso PO della ASL di appartenenza.
Molise	Non ci sono centri prescrittori. La distribuzione avviene attraverso struttura ospedaliera/Asl di appartenenza.		Struttura ospedaliera/ASL di appartenenza.
Campania	La prescrizione del Farmaco viene effettuata dai centri prescrittori identificati dalla regione, il modello distributivo è DD, l'erogazione del primo ciclo terapia deve essere fatta dal centro prescrittore, successivamente la terapia sarà erogata dall'Asl di appartenenza del paziente.		Prescrizione fatta dal centro prescrittore che nel 90% dei casi non eroga il primo ciclo terapia, di conseguenza il paziente si reca all'ASL di appartenenza a ritirare il farmaco.
Basilicata	Prescrizione presso centri individuati dalla Regione. La dispensazione avviene presso i servizi farmaceutici Asl di appartenenza.		DD presso i servizi farmaceutici ASL di appartenenza.

> continua

> segue

	Modello distributivo presente in determina	Riferimento	Effettivo modello distributivo
Puglia	La dispensazione avviene nella ASL di appartenenza c/o serv. Farmaceutici Distrettuali/osp.individuati (fungono da farm. territoriali).	Atto Dirigenziale 295 del 1/10/2014	DD presso Servizi farmaceutici ASL di appartenenza.
Calabria	Prescrizione presso centri individuati dalla Regione. La dispensazione avviene presso i servizi farmaceutici Asl di appartenenza.		Distribuzione presso i servizi farmaceutici ASL di appartenenza.
Sicilia	Il centro prescrittore, prescrive e distribuisce.	Nota PTORS 83581 del 6/11/13	
Sardegna	Prescrivibilità riservata ai centri prescrittori.	Determinazione n. 1000 del 3 settembre 2013	Distribuzione tramite le farmacie territoriali (in ASL ospedaliera).

Tabella VII. Overview delle modalità di prescrizione e dispensazione dei farmaci per IPF

Analisi economica di nintedanib nei pazienti con IPF in Italia

OBIETTIVO DELLO STUDIO

La IPF è una patologia che ha un impatto, oltre che sull'aspettativa di vita anche sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono colpiti. Coerentemente, il beneficio clinico potenzialmente ottenibile con le terapie disponibili può essere espresso in termini di anni di vita guadagnati ponderati per la qualità (*Quality Adjusted Life Years – QALY*). L'obiettivo dell'analisi è stato quindi effettuare un'analisi di costo-utilità, confrontando gli esiti clinici ed economici della terapia con nintedanib, rispetto a pirfenidone in pazienti con IPF, nel contesto sanitario italiano.

METODI

Struttura del modello

Per simulare le condizioni del paziente con IPF è stato implementato un modello decisionale Markoviano, con stati di salute mutualmente esclusivi.

Il modello è stato strutturato in modo da riprodurre l'andamento nel tempo di una coorte di pazienti in più stati di salute, individuati sulla base delle due principali variabili asso-

ciate alla malattia e dipendenti dal tempo: il declino della funzione polmonare (10% rispetto al predetto) e le riacutizzazioni acute. Ciascun stato di salute simula diverse condizioni cliniche del paziente, sulla base del valore FVC predetto, nonché della funzionalità polmonare.

Nel modello, il declino della FVC del 10% rispetto al predetto, in un arco temporale di 3 mesi, è stato considerato il parametro rappresentativo del decorso della malattia, clinicamente significativo e misurabile [6,63], oltre che un predittore altamente significativo della mortalità [6,97-100].

Per determinare gli stati di salute, oltre alla funzionalità polmonare sono state prese in considerazione le riacutizzazioni acute, in quanto eventi drammatici e spesso fatali, che rappresentano la prima causa di mortalità e morbidità nei pazienti affetti da IPF. Nella Figura 16 è riportata una rappresentazione semplificata del modello.

In linea con la coorte di pazienti degli studi clinici INPULSIS [83], all'inizio della simulazione i pazienti si trovano distribuiti, a seconda della gravità della patologia, in più stati di salute sulla base del livello di FVC

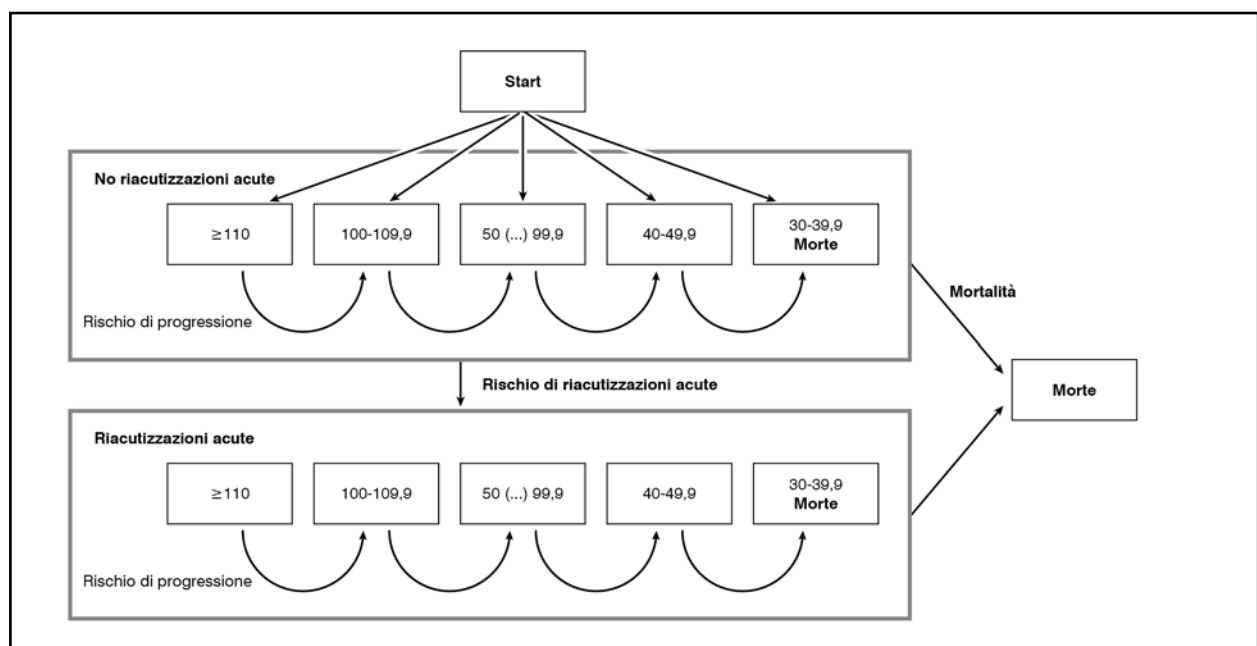


Figura 16. Struttura del modello di Markov

Stati di salute (FVC%pred)	Distribuzione pz (%)
> 110	6,00
100-109,9	7,50
90-99,9	12,38
80-89,9	19,79
70-79,9	20,26
60-69,9	20,73
50-59,9	12,76
40-49,9	0,56

Tabella VIII. Distribuzione iniziale dei pazienti

predetto. La Tabella VIII presenta nello specifico la distribuzione dei pazienti per livelli di gravità (FVC compreso tra 30-110 % del predetto).

Nell'arco di tutta la simulazione, ad ogni ciclo (3 mesi), il paziente può andare incontro a: progressione della malattia (perdita della FVC del 10% rispetto al predetto), riacutizzazione, progressione con riacutizzazione, rimanere nello stato di salute in cui si trova (nessuna progressione) o morte. Ogni ciclo nel modello ha durata trimestrale, coerente con la frequenza di visite di osservazione previste dal protocollo degli studi clinici registrati (INPULSIS) [83].

Confronto	OR (valore mediano)	IC95%
Declino della funzionalità polmonare		
NDB vs PBO	0,54	0,42 – 0,69
PFN vs PBO	0,69	0,47 – 1,00
Riacutizzazioni acute		
NDB vs PBO	0,56	0,35 – 0,89
PFN vs PBO	1,01	0,22 – 4,50
Sopravvivenza		
NDB vs PBO	0,70	0,45 - 1,10
PFN vs PBO	0,70	0,46 – 1,05

Tabella IX. Declino della funzionalità polmonare
NDB = nintedanib; PBO = placebo; PFN = pirfenidone

Transizione	Input	Fonte
Mortalità	Analisi di sopravvivenza generale e condizionale alla progressione del 30% del livello di FVC predetto	TOMORROW [82], INPULSIS [83], NMA [93]
Progressione (perdita della funzionalità polmonare)	Analisi di sopravvivenza del tempo di progressione (progressione definita come il declino del 10% del livello di FVC predetto)	INPULSIS [83], NMA [93]
Riacutizzazione	Analisi di sopravvivenza per riacutizzazione	INPULSIS [83], NMA [93]

Tabella X. Input delle probabilità di transizione

Nella simulazione è stato assunto che un paziente, una volta progredito in uno stato con una FVC più bassa, non possa tornare ad uno stato con una FVC più alta. Similmente a quanto ipotizzato per l'analisi già condotta dal NICE, una volta che il paziente sperimenta un fenomeno di riacutizzazione, il modello prevede che questo si sposti in stati di salute definiti sempre dall'FVC ma che tengono memoria della riacutizzazione sperimentata. Nel modello è previsto che i soggetti che sperimentano la riacutizzazione passano nello stato successivo (peggiore) di FVC. Questi stati sono riportati come intervalli di FVC nel riquadro "Riacutizzazioni acute" in Figura 16. Lo stato di salute corrispondente alla morte, può essere raggiunto in uno dei seguenti modi:

1. in ogni momento e in ogni stato del modello (sulla base dei dati di sopravvivenza degli studi clinici);
2. quando il paziente raggiunge un livello di FVC compreso tra il 30 e il 39,9 % del predetto, in quanto ritenuto uno stato incompatibile con la vita [93].

Punto di vista dell'analisi

La prospettiva d'analisi prescelta è quella del SSN e tutti i costi sono stati espressi in Euro (€). Sia i dati clinici che quelli economici al caso base sono stati scontati del 3,5% ogni anno ed adattati su un orizzonte temporale lifetime [93].

Trattamenti di confronto

I benefici clinici ottenibili con nintedanib, ed i costi ad esso attribuibili, sono stati confrontati con pirfenidone, unico altro prodotto per il trattamento della IPF attualmente disponibile in commercio. Per ciascuno dei trattamenti in analisi è stato considerato un dosaggio pari a 2 compresse/die (nintedanib 150 mg) e 9 compresse/die (pirfenidone 267 mg).

In assenza di evidenze basate su un confronto diretto dei trattamenti, i dati di efficacia, sicurezza e tollerabilità utilizzati per popolare il modello sono stati ricavati dalla NMA che ha rappresentato la fonte di riferimento per il Technology Assessment condotto dal NICE su nintedanib [93].

Fonte dei dati clinici

Dati di efficacia e indicatori di efficacia utilizzati

L'efficacia è stata espressa in termini di anni di vita guadagnati ponderati per la qualità (QALY). I risultati sono stati espressi come Rapporto Incrementale di Costo/Efficacia (ICER) per QALY guadagnato e riacutizzazioni acute evitate. Il modello cattura tre diverse dimensioni sulle quali sono calcolate le

probabilità di transizione dei pazienti simulati: il declino della funzione polmonare (10% FVC del predetto), le riacutizzazioni acute e la mortalità. La mortalità, la probabilità di progressione e la frequenza di riacutizzazioni acute sono state derivate dagli studi registriativi (INPULSIS) [83], in riferimento alla coorte di pazienti afferenti al braccio placebo. L'efficacia relativa di nintedanib e pirfenidone è stata ottenuta dai risultati della NMA su questi outcome. Nel modello, l'efficacia dei due trattamenti è stata calcolata applicando gli Odds Ratio (OR) sul rischio al basale (Tabella IX).

Le fonti adottate per il rischio di progressione (ogni 3 mesi) e per le probabilità di transizione da uno stato di salute ad un altro, sono sintetizzate nella Tabella X.

Utilità

Le utilità sono state stimate in relazione ai valori di funzionalità polmonare e valutate attraverso i dati del questionario EQ-5D, somministrato nel corso degli studi registriativi INPULSIS [83]. In Tabella XI sono riportati i valori di utilità per i diversi stati di FVC, presenti nel modello.

Eventi avversi e disutilità

Il modello ha preso in considerazione solo gli eventi avversi di entità grave (grado 3/4) e con un'incidenza $\geq 5\%$. Il rischio ascrivibile a ciascun evento (eventi cardiaci gravi, perforazione gastrointestinale, fotosensibilità e rash cutanei) è stato calcolato per i trattamenti attivi e per il braccio placebo (Tabella XII e Tabella XIII).

Le utilità nel modello possono essere influenzate negativamente dagli eventi avversi e dalle riacutizzazioni acute. Ad ognuno di questi eventi è stato associato un valore di disutilità, ricavato dai dati disponibili in letteratura. Se ne riportano i dettagli in Tabella XIV.

Il cambiamento di utilità ascrivibile all'evento di riacutizzazione è stato adattato invece in funzione del tempo: i pazienti a seguito di una riacutizzazione presentano una fase acuta (nel 1° mese dopo riacutizzazione) ed una fase post-acuta (dal secondo mese), con una ripresa graduale (Tabella XV).

Fonte dei dati di costo e metodi utilizzati per la loro stima

Coerentemente con la prospettiva d'analisi prescelta, sono stati presi in considerazione solamente i costi diretti. A seconda della gravità della IPF sono stati valorizzati tutti i costi di gestione sanitari, in particolare i costi della terapia farmacologica, quelli degli eventi avversi, degli esami di monitoraggio, delle visite e delle ospedalizzazioni, i costi legati all'ossigenoterapia e alle riacutizzazioni acute.

FVC% pred.	Utilità	SD
> 90	0,8380	0,1782
80-89,9	0,8105	0,2051
70-79,9	0,7800	0,2244
60-69,9	0,7657	0,2380
50-59,9	0,7387	0,2317
40-49,9	0,6634	0,2552

Tabella XI. Valori di utilità

	Eventi avversi cardiaci		Eventi avversi GI	
	OR (valore mediano)	IC95%	OR (valore mediano)	IC95%
NDB vs PBO	0,92	0,53 – 1,63	2,35	1,05 – 5,88
PFN vs PBO	1,27	0,66 – 2,49	0,60	– 1,45

Tabella XII. Rischio eventi avversi cardiaci e gastrointestinali (GI)

NDB = nintedanib; PBO = placebo; PFN = pirfenidone

Eventi avversi	Fotosensibilità ¹		Perforazione GI		Rash ²	
	PBO	PFN	PBO	NDB	PBO	PFN
Pazienti (N.)	347	345	508	723	347	345
Pazienti con evento (n.)	6	42	0	2,17 ²	40	111
Rischio per ciclo (%)	0,32	2,32	0	0,08	2,19	6,79

Tabella XIII. Eventi avversi gastrointestinali [93]

¹ Il periodo di osservazione è di 72 settimane. I valori sono stati aggiustati per la durata del ciclo

² Il periodo di osservazione è di 52 settimane. I valori sono stati aggiustati per la durata del ciclo

NDB = nintedanib; PBO = placebo; PFN = pirfenidone

Eventi avversi	Valori di disutilità	Fonte
Eventi cardiovascolari	-0,1980	[101]
Eventi GI	-0,0680	[102]
Fotosensibilità	-0,0820	[101]
Perforazioni intestinali	-0,1180	[101,103]

Tabella XIV. Disutilità

Tempo dopo l'evento	Media	SE	IC95%
1° mese (fase acuta)	-0,14	0,047	-0,231 – -0,049
Mesi successive (fase post-acuta)	-0,078	0,032	-0,142 – -0,015
Mesi successivi (ripresa graduale)	-0,033	0,053	-0,137 – 0,07

Tabella XV. Disutilità correlata alla riacutizzazione

Terapia farmacologica

Nella quantificazione sono stati utilizzati i prezzi stabiliti a livello nazionale e riportati in Gazzetta Ufficiale. Sulla base del prezzo netto ex-factory è stato calcolato il costo cor-

Eventi avversi	Costo (€)	Fonte
Eventi cardiovascolari	3.897,89	Media ponderata: DRG 121-122 [104] (121: Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto e complicanze: € 4.700; 122: Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto senza complicanze: € 3.377) ¹
Eventi GI	3.236,00	DRG 179: Malattie infiammatorie intestinali [104]
Disordini a carico della cute	153,00	DRG 284: Malattie minori della pelle senza CC (DH) [104]
Perforazioni intestinali	3.215,00	DRG 188: Altre diagnosi relative all'apparato digerente, età > 17 anni con CC [104]

Tabella XVI. Costi associati agli eventi avversi

¹ Per gli eventi cardiaci il costo è stato stimato attraverso la media pesata sulla base del numero di ammissioni per i DRG riportati [105]

rispondente all'SSN per singola giornata di terapia uguale nei due trattamenti e pari a € 81,81, riferendosi ad un dosaggio giornaliero di 300 mg per nintedanib (Ofev[®], GU n. 81 del 7-04-2016) e 2403 mg per pirfenidone (Esbriet[®], GU n.176 del 31-7-2015).

Eventi avversi

In Tabella XVI sono presentati i costi di gestione degli eventi avversi associati al trattamento farmacologico e le fonti dei dati utilizzati.

Esami di monitoraggio

Alla luce del possibile innalzamento degli enzimi epatici inducibile dalle terapie farmacologiche, indipendentemente dalla gravità della malattia è stato considerato come esame di routine (eseguibile a cadenza trimestrale) un controllo della funzionalità epatica ed un costo corrispondente di 3,17 euro (come riportato in RCP). Nel totale sono state incluse le tariffe corrispondenti agli esami per aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S] (Cod. 90.09.2), alanina aminotransferasi (ALT) (GPT) [S / U] (Cod. 90.04.5) e bilirubina totale (Cod. 90.10.4), i cui costi sono stati ricavati dal Tariffario di Specialistica Ambulatoriale [104].

Costi di gestione del paziente con IPF

Oltre ai costi della terapia farmacologica per i trattamenti con i due farmaci in analisi ed agli eventi avversi, il modello stima i costi associati alle altre risorse sanitarie consumate dai pazienti con IPF (ospedalizzazioni, visite mediche, fisioterapia, test diagnostici, etc.). Il modello attribuisce il consumo di queste risorse sanitarie ed il loro costo in funzione della categoria della % della FVC predetta, indipendentemente dal trattamento utilizzato, in modo che il costo ed il consumo delle risorse sia associato alla progressione della

Descrizione del parametro	Valore (€)	Fonte e assunzioni
Ospedalizzazione	3.802,00	DRG 87: Insufficienza respiratoria ed edema polmonare (Ricovero ordinario) [104]
Uso ambulanza ¹	80,00	Regione Veneto [106]
Ospedalizzazione + uso ambulanza	3.882,00	
Visita PS	241,10	Costo medio per accesso al PS, stimato come la media dei valori riportati nel progetto Mattoni [107]
Uso ambulanza ²	80,00	Regione Veneto [106]
Visita PS + uso ambulanza	321,10	
Visita MMG	15,00	ASL 3 Liguria visita ambulatoriale MMG [108]
Visita specialistica	20,66	Cod. 89.7 Visita generale [104]
Riabilitazione Ospedaliera	5.821,20	Riabilitazione ospedaliera € 207,9/die (media ricovero ordinario e diurno) [104], durata 28 giorni [109]
Altre visite	20,66	Cod. 89.7 Visita generale [104]
HRCT del torace	124,11	Cod. 87.41.1 TC al torace, con e senza contrasto [104]
Radiografia torace	15,49	Cod. 87.44.1 Radiografia Del Torace Di Routine, Nas [104]
Valutazione e monit. O2	55,78	Cod. 89.44 Altri test CV da sforzo [104]
Lavaggio bronco-alveolare	180,74	Cod. 33.24 Biopsia bronchiale(Endoscopica) [104]
Angio-TC polmonare	124,11	Cod. 87.41.1 TC al torace, con e senza contrasto [104]
Cateterismo cardiaco destro	618,90	Cod. 87.41.1 Cateterismo cardiaco (DX) [110]
Altri test	76,16	Media delle tariffe attribuibili a: esame citologico di espettorato; esame istocitopatologico apparato respiratorio; biopsia endobronchiale (sede unica); biopsia della pleura; broncoscopia con fibre ottiche [104]

Tabella XVII. Dati di costo unitario utilizzati nel modello per le altre risorse sanitarie consumate

¹ Il modello assume che il 12,9% dei pazienti arriva all'ospedale utilizzando l'ambulanza (post-hoc analisi dei dati dell'INPULSIS [102])

² Il modello assume che il 17,1% dei pazienti arriva in PS utilizzando l'ambulanza (post-hoc analisi dei dati dell'INPULSIS [102])

malattia ed alla presenza di riacutizzazioni acute. Ci si attende quindi che i pazienti con FVC maggiormente compromessa, abbiano un maggior assorbimento di risorse, rispetto ai pazienti meno gravi, in termini di ospedalizzazioni, visite e richiesta di ossigeno.

Per stimare il costo di ognuna delle risorse sanitarie considerate, il modello moltiplica la probabilità trimestrale di consumare la risorsa sanitaria per paziente per il numero medio di risorse consumate per paziente ogni 3 mesi (stimato sulla sola popolazione di soggetti che consumano almeno una volta la risorsa sanitaria) per il costo unitario della risorsa sanitaria.

Le stime della probabilità di consumare la risorsa ed il numero medio di risorse sanitarie consumate, sono state effettuate utilizzando i dati dei pazienti arruolati nel trial INPULS (post-hoc analisi dei dati dell'INPULSIS) [102].

Gli interventi sanitari considerati sono:

- ospedalizzazioni (numero medio di ricoveri, % di ospedalizzazioni in unità di terapia intensiva – ICU, % di ospedalizzazioni in pronto soccorso – ER, % di ospedalizzazioni per cui si rende necessario l'utilizzo dell'ambulanza);
- visite (generali, specialistiche e fisioterapia);
- procedure diagnostiche (Tomografia Computerizzata del torace, radiografia del torace, l'ossigeno terapia, il lavaggio bronco-alveolare, l'angiografia polmonare, la cateterizzazione cardiaca e gli esami di diagnostica generale).

Tutti i costi considerati attribuibili a ricoveri, visite ed esami sono stati valorizzati con le tariffe vigenti in Italia (Tabella XVII).

La somma dei costi stimati utilizzando i dati riportati in Tabella XVII ha permesso di comporre un costo medio per trimestre per ogni livello della FVC (%) predetto.

La Tabella XVIII riporta un riassunto dei costi di gestione del paziente con IPF considerando i diversi livelli di gravità. Il costo di gestione medio annuo per paziente varia da € 996 a € 1.569, per un valore predetto di FVC da 50 a 110 %, raggiungendo il valore più alto (€ 3.226) nei pazienti con il livello di gravità più alto (< 40-49,9).

Ossigenoterapia

I pazienti con IPF possono ricevere ossigeno terapia a lungo termine in caso di ipossiemia [93]. Per via dell'inconsistenza dei dati e di un campione di pazienti molto ristretto, non è stato possibile estrapolare i dati dal trial INPULS. Per questo motivo nel modello sono state effettuate delle ipotesi. Nonostante esista una bassa correlazione tra la dispnea ed

Livello di gravità (FVC% pred.)	Costo per ciclo – ogni 3 mesi (€)	Costo annuale (€)
≥ 110	248,89	995,58
100-109,9	242,00	968,02
90-99,9	281,63	1,126,53
80-89,9	259,25	1,037,00
70-79,9	329,34	1,317,35
60-69,9	325,00	1,300,01
50-59,9	392,13	1,568,53
< 40-49,9	806,54	3,226,18

Tabella XVIII. Costi di gestione per livello di gravità

il livello di FVC (%) predetto, le linee guida suggeriscono che una diminuzione del 10% della FVC sia clinicamente rilevante e debba essere accompagnata dall'offerta di ossigenoterapia per i pazienti. Considerando che i pazienti con FVC dell'80% sono in una condizione di salute relativamente buona, è stato assunto che solo i pazienti con un livello della FVC inferiore a 80% potessero richiedere ossigenoterapia. Il costo per ciclo di ossigenoterapia di € 598,60 è stato ricavato assumendo un costo giornaliero di € 6,56 [111].

Costi riacutizzazione acuta

I dati del trial INPULSIS sono stati analizzati per stimare la probabilità ed il numero medio trimestrale di ospedalizzazione, visita al PS, visite del MMG e visite specialistiche dovute a una riacutizzazione. Questi valori sono riportati in Tabella XIX [102].

Risorse sanitarie	Probabilità di consumo risorse ¹ (%)	N. medio di risorse consumate ¹	Fonte
Ospedalizzazione	63,49	1,3	Analisi post-hoc dei dati dell'INPULSIS [102]
PS	7,94	1,0	
Visita MMG	7,94	1,59	
Visita specialistica	15,87	1,82	

Tabella XIX. Consumo di risorse legate all'riacutizzazione

¹ Nei 3 mesi post riacutizzazione

Risorse	Costo unitario (€)	Costo totale (€)
Ospedalizzazione (30% con ventilazione invasiva)	6.764,00	3.871,61
Ospedalizzazione (70% con ventilazione non invasiva)	3.802,00	
Visita in PS	241,10	19,13
Visita MMG	15,00	1,89
Visita specialistica	20,66	5,98
Totale		3.898,61

Tabella XX. Costo di riacutizzazione

	Pirfenidone	Nintedanib	Incrementale
Costi (€)			
Trattamento	67.779,11	65.963,51	- 1.815,59
Eventi avversi	1.448,25	1.394,31	- 53,94
Test di funzione epatica	9,59	9,34	- 0,26
Monitoraggio ed utilizzo di O ₂	10.420,89	10.346,91	- 73,98
Riacutizzazioni acute	1.349,63	1.069,41	- 280,21
Totali	81.007,47	78.783,49	- 2.223,99
QALY	3,4192	3,4938	0,0745
Eventi di riacutizzazione (n.)	0,3462	0,2743	-0,0719
ICER			
€/QALY			-29.837 ¹
€/riacutizzazione evitata			-30.942 ¹

Tabella XXI. Risultati

¹ Dominante

Il costo di riacutizzazione (Tabella XX) è stato stimato dal modello con lo stesso approccio usato per la stima del costo delle altre risorse sanitarie consumate (Probabilità trimestrale × numero medio × costo unitario) e basandosi sul consumo di risorse e ai costi unitari.

Il costo totale di riacutizzazione (€ 3.898,61) è stato quindi attribuito ad ogni paziente che riportava una nuova riacutizzazione in entrambi i bracci di trattamento.

Analisi di sensibilità deterministica

Per testare la robustezza dei risultati e identificare i parametri che li influenzano mag-

giormente, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica univariata, eseguita ipotizzando una variazione in positivo ed in negativo di tutti i parametri, ad eccezione delle tariffe delle ospedalizzazioni.

Per la definizione dei range entro i quali impostare la variazione si è deciso di utilizzare i valori degli intervalli di confidenza derivanti dai trial clinici o, se mancanti, utilizzando una variazione tra il 5 ed il 20%, in base al parametro.

Analisi di sensibilità probabilistica

Le ipotesi adottate e l'incertezza ad esse correlata sono state testate mediante un'analisi di sensibilità probabilistica, basata su 1.000 simulazioni. Le utilità e le disutilità, la frequenza degli eventi avversi, l'utilizzo delle risorse per ogni livello della FVC predetto e le riacutizzazioni acute sono stati fatti variare secondo una distribuzione beta. Per il costo dell'ossigenoterapia, dei test per la funzionalità epatica, i ricoveri, le visite e gli esami è stata considerata una distribuzione log-normale. I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica sono stati ordinati su una curva di accettabilità (CEAC), in relazione al rapporto di costi e QALY.

RISULTATI

Il costo medio totale per paziente trattato con pirfenidone ammonta complessivamente a circa € 81.000 e a € 78.800 per paziente trattato con nintedanib mentre si registra a favore di nintedanib un beneficio incrementale pari a 0,0745 QALY ed una riduzione di 0,0719 riacutizzazioni acute (Tabella XXI).

Scenario	Parametro	Descrizione del parametro variato	ICER (€/QALY) ¹	
			Low value	High value
1	Probabilità	Mortalità	-23.464 ¹	-79.227 ¹
2		Riacutizzazioni acute	-143.137 ¹	-14.986 ¹
3		Progressione	-46.060 ¹	-15.912 ¹
4		Interruzione del trattamento	-12.267 ¹	-51.858 ¹
5	Costi	Trattamento	-28.617 ¹	-31.057 ¹
6		Gestione	-29.837 ¹	-29.837 ¹
7		Ossigenoterapia	-29.812 ¹	-29.862 ¹
8		Riacutizzazione	-29.837 ¹	-29.837 ¹
9	Utilità	Stati di salute	-29.584 ¹	-30.096 ¹
10		Riacutizzazione	-25.449 ¹	-35.956 ¹
11	Eventi avversi	Eventi avversi (probabilità)	-32.116 ¹	-26.438 ¹
12		Eventi avversi (disutilità)	-28.510 ¹	-31.294 ¹

Tabella XXII. Analisi di sensibilità

¹ Dominante

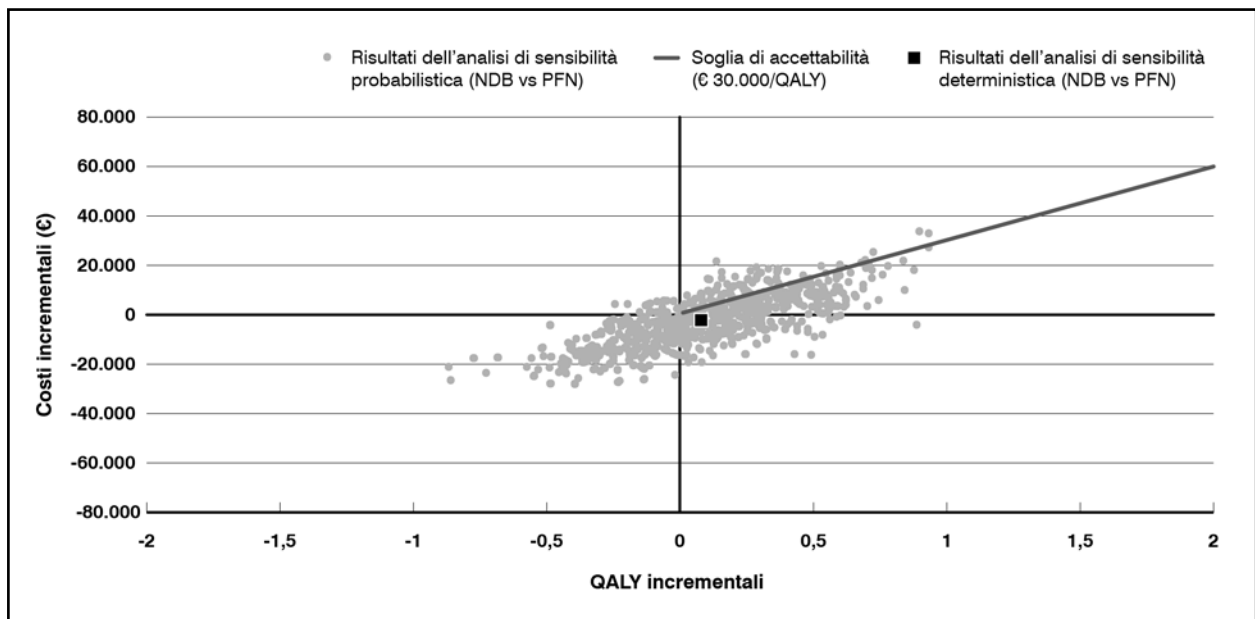


Figura 17. Curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC)
 NDB = nintedanib; PFN = pirfenidone

Analisi di sensibilità

Le analisi deterministiche eseguite sono allineate con i risultati ottenuti al caso base. Nintedanib risulta avere un vantaggio di efficacia e costi minori in tutti gli scenari simulati (Tabella XXII).

Dall'analisi di sensibilità probabilistica (Figura 17) si evince che nintedanib ha la più elevata probabilità di essere costo-efficace (80%) stabilita una soglia di accettabilità pari a 30.000 €/QALY.

DISCUSSIONE

Nel confronto verso pirfenidone, nintedanib è risultato costare meno ed essere più efficace nella maggior parte degli scenari esplorati, benché i due trattamenti siano caratterizzati da profili molto simili per valori assoluti di costi e benefici considerati. Tra i principali driver delle differenze favorevoli registrate si possono ascrivere i vantaggi di nintedanib nel ridurre i casi attesi di riacutizzazione ed un più basso impatto di eventi avversi.

La presente analisi di costo-utilità, effettuata per il contesto di cura italiano, fornisce risultati simili a quelli pubblicati dal NICE [93] e dallo Scottish Medicines Consortium (SMC) [112]. Questo fatto non deve sorprendere giacché nel nostro studio sono state adottate diverse ipotesi e utilizzati alcuni dati simili a quelli impiegati dal NICE Committee.

Per l'analisi inglese, il NICE ha convenuto che nintedanib possa essere considerato costo-efficace rispetto a pirfenidone [93]. Al caso-base, pirfenidone ha prodotto 3,62 QALY e nintedanib 3,67 QALY ed impiegan-

do i prezzi di listino dei due farmaci, nintedanib è risultato dominare pirfenidone (essendo il primo più efficace e meno costoso del secondo). Pirfenidone è risultato dominato da nintedanib anche quando è stato preso in considerazione il *patient access scheme* esistente in UK per i due prodotti. Il NICE ha concluso che esistono aspetti associati a nintedanib che il modello economico non coglie appieno, come l'impatto sulla vita dei pazienti dovuto al miglior profilo di tollerabilità e la ridotta frequenza di somministrazioni rispetto a pirfenidone, che quindi potrebbero portare benefici addizionali rispetto a quelli già inclusi nel calcolo dei QALY, a ulteriore supporto della raccomandazione per l'impiego di nintedanib come valida alternativa a pirfenidone [93].

Relativamente al contesto scozzese, l'SMC ha effettuato un'analisi di costo-utilità su nintedanib per il trattamento della IPF vs pirfenidone e anche in questo contesto nintedanib è risultato più efficace e meno costoso dell'alternativa di confronto. Anche quando non è stata considerata alcuna differenza di efficacia nel tasso di riacutizzazioni acute e della FVC, nintedanib si è confermata come l'opzione di trattamento associata al miglior profilo di costo-efficacia [112]. In questa valutazione, in particolare, il board di pazienti e clinici coinvolto per valutare il valore aggiunto di nintedanib, ha evidenziato come, diversamente da pirfenidone, nintedanib sia efficace in tutte le tipologie di pazienti con IPF e che potrebbe essere l'unica opzione per alcuni di loro.

La presente analisi economica è stata basata su evidenze raccolte da ampi trial clinici

multicentrici ed internazionali. I dati dei trial sono stati estrapolati oltre il periodo di osservazione e sono stati composti con i costi e le tariffe vigenti in Italia, così da rappresentare il costo totale ed i QALY totali, mediamente guadagnati da un paziente. Un aspetto importante, che rappresenta un punto di forza di questa analisi, è la disponibilità per nintedanib di evidenze cliniche di buona qualità in associazione a dati economici riferiti alla stessa fonte.

Inoltre, data in generale l'importanza della mortalità sui risultati complessivi di un'analisi farmaco-economica, è stata testata la validità delle stime estrapolate con riferimento ai dati osservazionali pubblicati (validazione esterna) e, benché le proiezioni della perdita di funzionalità polmonare siano risultate confrontabili con i risultati osservati nel trial, sfortunatamente, la mancanza di evidenze non ha permesso un'analoga validazione anche per le riacutizzazioni acute.

In riferimento poi agli effetti di queste ultime su mortalità e progressione della malattia, i dati dei trial non hanno permesso di esplorare in modo solido l'interdipendenza di questi parametri. Il numero di riacutizzazioni acute nei trial era infatti pari a 63 casi riportati dai ricercatori e 36 casi riportati dal comitato di revisione per i dati di popolazione complessiva nintedanib e placebo, mentre era pari a rispettivamente 32 e 24 nella sola popolazione a placebo. Sono questi infatti eventi rari che possono quindi essere difficili da definire, in particolare nei trial clinici.

Un ulteriore possibile limite di questa analisi può essere legato alla mancanza di dati sui singoli pazienti trattati con pirfenidone, motivo per cui è stato necessario ricorrere ad una NMA su efficacia, sicurezza e parametri di tollerabilità per rappresentare gli effetti del trattamento. Pertanto, nella sintesi del rischio al baseline con gli effetti relativi (OR) è stata ipotizzata un'associazione costante nel tempo, ipotesi poi testata con una ampia analisi di sensibilità (deterministica e probabilistica).

Tra i limiti che inevitabilmente caratterizzano le analisi farmaco-economiche vi è quello della durata di osservazione rispetto alla proiezione temporale simulata dall'analisi. A questo proposito va sottolineato che in questa analisi i dati di efficacia utilizzati al baseline, e riferibili ad ogni ciclo del modello (3 mesi), sono stati considerati partendo dai dati ottenuti nel trial e riferibili approssimativamente ad 1 anno, assumendo poi che la differenza relativa in termini di efficacia osservata tra

i confronti al termine del trial si mantenesse costantemente nel corso del tempo.

Inoltre, relativamente alla progressione della malattia, essa è stata definita come una riduzione di 10 punti in percentuale del livello di FVC predetto su base trimestrale. Benché la scelta della durata di un ciclo di 3 mesi sia stata effettuata coerentemente con i trial clinici; tuttavia, il suo impatto non è stato valutato nei termini in cui una durata maggiore o minore potrebbe portare a sopra o sottovalutare la perdita di FVC della coorte in analisi. Ciononostante, il parere di esperti e i dati disponibili hanno supportato l'appropriatezza di questa scelta per valutare la progressione della malattia. Infine, dal momento che i pazienti con un rischio noto di sanguinamento non sono stati inclusi negli studi INPULSIS, il rischio attribuibile all'utilizzo di nintedanib in questi soggetti non è stato stabilito.

CONCLUSIONE

Nel complesso, i risultati ottenuti per il contesto italiano sembrano mostrare per nintedanib un profilo di costo-efficacia favorevole e questi risultati sono sostanzialmente in linea con quanto riportato in altre valutazioni condotte da altre agenzie di HTA [93,112]. Sebbene guardando la differenza assoluta in termini di costi ed efficacia non emergano differenze particolarmente rilevanti tra le due terapie a confronto, ad eccezione delle riacutizzazioni acute, tuttavia sussistono alcuni benefici associabili a nintedanib rispetto a pirfenidone che il modello economico non è in grado di catturare in toto, come l'impatto sulla qualità di vita derivabile anche e non solo dal minor numero di somministrazioni o dal miglior profilo di tollerabilità, che possono rinforzare i risultati ottenuti. Le future evidenze di lungo periodo e di real-life potranno aiutare a meglio definire il reale valore di questi prodotti anche in termini relativi. In conclusione, considerando i risultati dell'analisi eseguita per il contesto italiano ed altre evidenze riferibili a contesti internazionali, Ofev® (nintedanib) può essere considerato ad oggi una valida ed efficiente opzione per il trattamento dei pazienti con IPF in Italia.

ACKNOWLEDGEMENT

Si ringraziano per il supporto allo sviluppo del documento e alla revisione degli aspetti clinici i Professori Alberto Pesci, Paola Rotoli, Carlo Albera, Venerino Poletti, Carlo Vancheri, Alfredo Sebastiani.



Bibliografia

1. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010; 137: 129-37; <https://doi.org/10.1378/chest.09-1002>
2. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-61; <https://doi.org/10.1183/09059180.00002512>
3. Caminati A, Madotto F, Cesana G, et al. Epidemiological studies in idiopathic pulmonary fibrosis: pitfalls in methodologies and data interpretation. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 436-44; <https://doi.org/10.1183/16000617.0040-2015>
4. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 53; <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-53>
5. Lai CC, Wang CY, Lu HM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Taiwan - a population-based study. *Respir Med* 2012; 106: 1566-74; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.012>
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824; <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
7. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980-5; <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062836>
8. Agabiti N, Porretta MA, Bauleo L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) incidence and prevalence in Italy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 191-7
9. Harari S, Madotto F, Caminati A, et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One* 2016; 11: e0147072; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147072>
10. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 8; <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-8>
11. Vancheri C, Failla M, Crimi N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010; 35: 496-504; <https://doi.org/10.1183/09031936.00077309>
12. Vancheri C. Idiopathic pulmonary fibrosis: an altered fibroblast proliferation linked to cancer biology. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9: 153-7; <https://doi.org/10.1513/pats.201203-025AW>
13. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 26-32; <https://doi.org/10.1183/09059180.00006812>
14. Adkins JM, Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 433-9; <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325154>
15. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40; <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0894CI>
16. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92; <https://doi.org/10.1513/pats.200601-005TK>
17. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84; <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-044OC>
18. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 742-7; <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-656OC>
19. Du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 141-6; <https://doi.org/10.1183/09059180.00000812>
20. Cottin V. The role of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2013; 14 Suppl 1: S5; <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-S1-S5>
21. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1366-76; <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0627-OAI>
22. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63; <https://doi.org/10.1183/09031936.00159709>

23. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43; <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-463PP>
24. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does co-morbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med* 2014; 108: 647-53; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.01.008>
25. King C, Nathan SD. Identification and treatment of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and other fibrotic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 466-73; <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328363f460>
26. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-52; <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.746>
27. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu J, et al. The impact of lung cancer on survival of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2015; 147: 157-64; <https://doi.org/10.1378/chest.14-0359>
28. Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 5-8; <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9906062>
29. Navaratnam V, Fogarty AV, McKeever T, et al. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014; 69: 207-15; <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203740>
30. Bargagli E, Madioni C, Bianchi N, et al. Serum analysis of coagulation factors in IPF and NSIP. *Inflammation* 2014; 37: 10-6; <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9706-z>
31. Harris JM, Johnston ID, Rudd R, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax* 2009; 65: 70-6; <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121962>
32. Ozawa Y, Suda T, Naito T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009; 14: 723-8; <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01547.x>
33. Tomassetti S, Albera C, Aronne D, et al. Documento AIPO-SIMeR sulla Fibrosi Polmonare Idiopatica. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2015; 30(Suppl. 1): 3-31
34. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest* 2011; 139: 609-16; <https://doi.org/10.1378/chest.10-0608>
35. Alakhras, Decker PA, Nadrous HF, et al. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 1448-53; <https://doi.org/10.1378/chest.06-2784>
36. Kim JH, Lee JH, Ryu YJ, et al. Clinical predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Tuberc Respir Dis* 2012; 73: 162-8; <https://doi.org/10.4046/trd.2012.73.3.162>
37. Gribbin J, Hubbard R, Smith C. Role of diabetes mellitus and gastroesophageal reflux in the aetiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 927-31; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.11.001>
38. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010; 14: 387-90; <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0336-5>
39. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007; 185: 173-8; <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9004-3>
40. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772-8; <https://doi.org/10.1378/chest.08-2776>
41. Sweet MP, Patti MG, Leard LE, et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1078-84; <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.09.085>
42. Han MK. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 884-5; <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00071806>
43. Tcherakian C, Cottin V, Brillet PY, et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax* 2011; 66: 226-31; <https://doi.org/10.1136/thx.2010.137190>
44. Lee J, Song J, Wolters P, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin levels in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1698-702; <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1752OC>
45. Vancheri C. Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30S: 37-9
46. Bennett D, Bargagli E, Refini RM, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 635-8; <https://doi.org/10.1183/09031936.00104813>
47. Chilosi M, Poletti V, Rossi A. The pathogenesis of COPD and IPF: two horns of the same devil? *Respir Res* 2012; 13: 3; <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-3>
48. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nature Genetics* 2013; 45: 613-20; <https://doi.org/10.1038/ng.2609>

49. Cottin V, Nunes H, Brillet P, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-9; <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>
50. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5; <https://doi.org/10.1378/chest.08-2306>
51. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234-40; <https://doi.org/10.1378/chest.12-2403>
52. Adir Y, Harari S. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 414-20; <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000084>
53. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007; 30: 715-21; <https://doi.org/10.1183/09031936.00107206>
54. Agarwal R, Gupta D, Verma JS, et al. Noninvasive estimation of clinically asymptomatic pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005; 47: 267-7
55. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 616S-7S; https://doi.org/10.1378/chest.128.6_suppl.616S
56. Castria D, Refini RM, Bargagli E, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: prevalence and clinical progress. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 681-9; <https://doi.org/10.1177/039463201202500314>
57. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19; <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
58. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 88-95; <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0314OC>
59. Raghu G, Anstrom KJ, King J, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
60. Martinez FJ, Andrade JA, Anstrom KJ, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Eng J Med* 2014; 370: 2093-100; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401739>
61. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-7; <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-571OC>
62. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821-9; <https://doi.org/10.1183/09031936.00005209>
63. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
64. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402582>
65. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ* 2012; 15: 829-35; <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.680553>
66. Raimundo K, Chang E, Broder M, et al. Clinical And Economic Burden Of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Thoracic Society 2015 International Conference. Denver, May 15-20, 2015. MeetingAbstracts.A2521
67. Brun M, Luedtke D, Klüglic M, et al. A 52 week, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on Forced Vital Capacity decline during one year, in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out. Anno 2011. Data on file
68. Collard HR, Chen SY, Yeh WS, et al. Health Care Utilization and Costs of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in U.S. Medicare Beneficiaries Aged 65 Years and Older. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 981-7; <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-553OC>
69. Navaratnam V, Fogarty AW, Glendening R, et al. The increasing secondary care burden of idiopathic pulmonary fibrosis: hospital admission trends in England from 1998 to 2010. *Chest* 2013; 143: 1078-84; <https://doi.org/10.1378/chest.12-0803>
70. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011; 66: 462-7; <https://doi.org/10.1136/thx.2010.148031>
71. Wuyts W, Peccatori FA, Russell AM. Patient-centred management in idiopathic pulmonary fibrosis: similar themes in three communications models. *Eur Respir Rev* 2015; 23: 231-8; <https://doi.org/10.1183/09059180.00001614>

72. Crestani B. European IPF Patient Charter: an SOS to the world. *Eur Respir J* 2016; 47: 403-5; <https://doi.org/10.1183/13993003.01902-2015>
73. Duck A, Spencer LG, Bailey S, et al. Perceptions, experience and needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Adv Nurs* 2015; 71: 1055-65; <https://doi.org/10.1111/jan.12587>
74. Sampson C, Gill BH, Harrison NK, et al. The care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their carers (CaNoPy): results of a qualitative study. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 155; <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0145-5>
75. Yorke J, Spencer LG, Duck A, et al. Cross-Atlantic modification and validation of the A tool to assess Quality of Life in idiopathic pulmonary fibrosis (ATAQ-IPF-cA) *BMJ Open Resp Res* 2014; 1: e000024; <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000024>
76. Yount SE, Beamumont JL, Kaiser K, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2016; 194: 227-34; <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9850-y>
77. Russell AM, Ripamonti E, Vancheri C. Qualitative European survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: patients' perspectives of the disease and treatment. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 10; <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0171-y>
78. Bonella F, Wijsenbeek M, Molina-Molina M, et al. European IPF Patient Charter: unmeets needs and a call to action for healthcare polimakers. *Eur respir J* 2016; 47: 597-606; <https://doi.org/10.1183/13993003.01204-2015>
79. Ofev – Summary of product characteristics. Disponibile su: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130436/anx_130436_en.pdf (Ultimo accesso Novembre 2016)
80. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. *Adv Ther* 2014; 31: 375-91; <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0112-1>
81. Cottin V. Nintedanib: a new treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Invest* 2015; 5: 621-32; <https://doi.org/10.4155/cli.15.27>
82. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103690>
83. Richeldi L, du Bois MD, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Ofev® (nintedanib) in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402584>
84. Bonella F, Stowasser S, Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6407-19
85. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830-6; <https://doi.org/10.1183/09031936.00155108>
86. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382-9; <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0840OC>
87. Saydain G, Islam A, Afessa B, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 839-42; <https://doi.org/10.1164/rccm.2104038>
88. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Ofev® (nintedanib) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-9; <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.001>
89. Kolb M, Kimura T, Stowasser S, et al. Effect of baseline FVC on decline in lung function with nintedanib in patients with IPF: results from the INPULSIS® trials. *Thorax* 2015; 70: A62; <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207770.114>
90. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Ofev® (nintedanib) in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178-85; <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0562OC>
91. Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2016; pii: thoraxjnl-2016-208710; <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208710>
92. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 78-85; <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0402OC>
93. NICE – Appraisal consultation document. Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis 2015. Disponibile su <https://www.nice.org.uk/guidance/TA379/documents/idiopathic-pulmonary-fibrosis-nintedanib-id752-appraisal-consultation-document2> (ultimo accesso luglio 2016)

94. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19; <https://doi.org/10.3310/hta19200>
95. Rochwerg B, Neupane B, Zhang Y, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14: 18; <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0558-x>
96. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, et al. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2016; 149: 756-66; <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
97. Collard HR, King J, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538-42; <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1311OC>
98. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiologic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-8; <https://doi.org/10.1164/rccm.200209-1112OC>
99. King J, Safrin S, Starko KM, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 127: 171-7; <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.171>
100. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7; <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1245OC>
101. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health* 2011; 14: 539-45; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.10.029>
102. NICE Single Technology Appraisal (review TA282). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG504/documents/committee-papers> (ultimo accesso luglio 2016)
103. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007; 11; <https://doi.org/10.3310/hta11510>
104. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG). Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale Serie generale - n. 23 del 28-1-2013
105. Ministero della Salute. Rapporto sull'attività di ricovero ospedaliero 2014. Disponibile su http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2396 (ultimo accesso luglio 2016)
106. Regione Veneto. Applicazione DRG 1411 del 6/9/2011 ad oggetto "Oneri dei servizi di soccorso e trasporto sanitario. Modifica alla circolare n. 12 del 4/5/1999 di cui alle deliberazioni della giunta regionale n. 1490 del 4/5/1999 e n. 1527 del 15/6/2001. Disponibile su <http://www.mediatec.it/ipertesto/REGIONI/Veneto/AmbulanzaRegole2012.pdf> (ultimo accesso luglio 2016)
107. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e Sistema 118. "Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza" Roma 2007
108. ASL 3 Liguria. Rimborsi visite occasionali. Disponibile su <http://www.asl3.liguria.it/ambulatori/servizi/cure-primarie/item/197-rimborsi-visite-occasional.html> (ultimo accesso luglio 2016)
109. Riabilitazione Respiratoria alla MultiMedica di Limbiate. Disponibile su <http://www.multimedica.it/it/news/riabilitazione-respiratoria-alla-multimedica-di-limbiate/66faadb9-ad1a-4625-8f39-ab458affc1f1> (ultimo accesso luglio 2016)
110. Regione Emilia Romagna. Altre prestazioni. Disponibile su www.aosp.bo.it/files/altreprestazioni_0.pdf (ultimo accesso luglio 2016)
111. Clini EM, Magni G, Crisafulli E, et al. Home non-invasive mechanical ventilation and long-term oxygen therapy in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease patients: comparison of costs. *Respiration* 2009; 77: 44-50
112. Scottish Medicines Consortium – SMC. Nintedanib 100mg and 150mg capsules (Ofev®). SMC No. (1076/15). Disponibile su https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib__Ofev__FINAL_September_2015_Amended_06.10.15_for_website.pdf (ultimo accesso luglio 2016)

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

General

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways publishes original researches and reviews in pharmacoeconomics and health economics. It is published quarterly by SEEd Medical Publishers. We are primarily interested in evaluation of new drugs and pharmacoeconomics models, but submission of economic analysis of all types of healthcare interventions and of health policy initiatives or evaluation of methodologies or analysis of pricing and reimbursement systems is of great interest to the journal. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* publishes articles written in Italian or in English.

Copyright

All accepted manuscripts must be accompanied by a completed Exclusive License Form (available at <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>), which should be sent to the Editor at o.band@edizioniseed.it. Articles and other text material in *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* represent the opinions of the authors and do not reflect the opinions, official policy, or recommendations of *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, the Editors, the Publisher, or the institution with which the author is affiliated, unless the contrary is specified.

Policies

The corresponding author must verify that the manuscript, including related data, figures and tables, has not been previously reported or published, that the manuscript is not under consideration elsewhere, and that it will not be submitted elsewhere while under review by *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*.

Authorship

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways adheres to the Uniform Requirements for manuscripts Submitted to Biomedical Journals established by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org), and authors should adhere to these requirements. In particular, authorship credit should be based on 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2, and 3. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify should be listed.

Conflicts of interest and financial disclosures

A conflict of interest may arise when an author has financial or personal relationships or affiliations that could influence (or bias) the author's decisions, work, or manuscript. All authors are required to disclose all potential conflicts of interest, specific financial interests (including, but not limited to consultancies, employment/affiliation, grants or funding, honoraria, speakers' bureaux, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, pending, or in preparation), and relationships and affiliations (other than those affiliations listed in the title page of the manuscript) relevant to the subject of their manuscript. Conflict of interest should be declared filling the Disclosure Form (available at <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>), which should be sent to the Editor at o.band@edizioniseed.it. All such disclosures will be listed in the Disclosure section at the beginning of the article.

Permissions to reproduce borrowed material

Written permission to reproduce borrowed material (illustrations, tables, etc.) must be obtained from the original publishers and authors, and submitted with the manuscript. Borrowed material should be cited in the captions.

Review process

All manuscripts receive an initial review by the Editor and/or Editorial Board to determine the originality, validity, and importance of content and conclusions. Manuscripts with insufficient priority for publication will be rejected promptly. Other manuscripts are sent (anonymous) for peer review. Authors will be sent reviewer comments that are judged to be useful to them. All reviewers remain anonymous. Authors are informed about the Editor's decision after the review process is completed.

Article type

Editorial

Editorials are short articles on issues of topical importance. They aim at offering a personal perspective on a topic of recent interest. Therefore, we encourage our editorial writers to express their opinions, giving the author the opportunity to present criticism or address controversy. Figures and tables can be included in editorials, if necessary. They should not include an abstract; text should not exceed 1,000-1,500 words.

Review

Review should be focused on a specific drug, class of drugs, or pathology. Reviews on specific drug or class of drugs must include clinical issue and therapeutic role. Pharmacoeconomic profile and synthesis of the available economic evidence should receive the greatest emphasis. Reviews on pathology must include clinical issue and therapeutic options; cost of illness should receive the greatest emphasis. An abstract of less than 300 words is required. The text is limited to 6,000 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 6 tables, and no reference limit.

Original research

Original researches include original works of research and analysis especially regarding economic evaluations such as cost-effectiveness, cost-utility, cost effectiveness analysis, and budget impact model. The articles should include description of how the data of cost was identified and quantified and, in case of a budget impact model, how the model was structured. A structured abstract of less than 300 words is required. The text is limited to 6,000 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 6 tables (a detail of cost data input and of results should be included), and there are no reference limits.

Methods

Articles should focus on specific methods and techniques used in economic analysis. Principles and applications of the techniques must be illustrated and practical examples of use should be reported. An abstract of less than 300 words is required. The text is limited to 4,000 words (not including abstract, tables, figures, and references); about 3-4 tables, and no reference limit.

Brief drug profile

It's a brief review on the clinical and pharmacoeconomic aspects of a specific drug. The article should begin with a brief discussion on the disease for which the drug has received the indication. In case of two or more indications in each article will be discussed only one. Indication and dosing, pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety should be reported. Pharmacoeconomics profile should be focus on review of economic evaluations of the drug or the cost of illness, if economic analysis are not available in literature. The text is limited to 3,000 words (not including tables and references); about 3 tables, and no reference limit.

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted online on <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>, or sent by e-mail at o.band@edizioniseed.it. Please ensure that you have prepared your manuscript in line with the *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*'s general requirements for articles, which are available on the website <http://journals.edizioniseed.it/index.php/FE>